

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — BICHAT - BEAUJON

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

25

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilles CORTIAL

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Février 1943, à Paris XV^e

Présentée et soutenue publiquement le

1971

**LES FORMES PULMONAIRES PRECOCES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

Président : M. BAUMANN, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITE DE PARIS
FACULTE DE MEDECINE — BICHAT - BEAUJON

ANNÉE 1971

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Gilles CORTIAL

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 21 Février 1943, à Paris XV^e

Présentée et soutenue publiquement le

197

**LES FORMES PULMONAIRES PRECOCES
DE LA MUCOVISCIDOSE**

Président : M. BAUMANN, Professeur

PARIS — 1971

UNIVERSITY OF TORONTO

LIBRARY

1911

1911

UNIVERSITY OF TORONTO

LIBRARY

1911

1911

1911

1911

1911

1911



A MON PERE

qui, le premier, m'a fait découvrir derrière
une profession un sacerdoce.

A MA MERE

A MON MAITRE

LE PROFESSEUR JEAN BAUMANN

PROFESSEUR DE LA CHAIRE D'ANESTHESIOLOGIE

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

OFFICIER DE LA LEGION D'HONNEUR

qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence
de cette thèse

En témoignage de mon profond respect

A MONSIEUR LE DOCTEUR SEE
MEDECIN CHEF DU SERVICE DE PEDIATRIE
DU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT DENIS

qui m'a confié le sujet de cette thèse et m'a
aidé dans la réalisation de ce travail
et que je tiens à remercier tout particulièrement
pour l'accueil qu'il m'a réservé dans son service
pour les conseils et l'enseignement qu'il m'a
prodigués.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J.C. DAYRAS
MEDECIN ASSISTANT DU SERVICE DE PEDIATRIE
DU CENTRE HOSPITALIER DE SAINT DENIS.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

- Monsieur le Docteur RICHARD
- Monsieur le Docteur RISTELHUEBER
- Monsieur le Docteur NICK
- Monsieur le Docteur KLOTZ
- Monsieur le Docteur MORIN
- Monsieur le Docteur **PROT**

Je tiens à remercier :

- Monsieur le Docteur NEZELOF
- Monsieur le Docteur LE TAN VINH
- Monsieur le Docteur HUAULT

qui m'ont prêté obligeamment leurs dossiers
indispensables dans la réalisation de ce
travail.

1er tableau :

- Tableau d'occlusion intestinale au pronostic grave.

- celui du nourrisson avec un tableau de troubles digestifs et de troubles respiratoires avec prédominance de l'un ou l'autre trouble.

- celui de l'enfant plus âgé avec signes cliniques d'une maladie coeliaque avec bronchite chronique.

Ces formes pulmonaires précoces touchant le nouveau-né et le nourrisson seraient les plus graves par rapport aux autres formes cliniques que la maladie peut présenter ; les complications pulmonaires étant la principale cause de mort des sujets atteints de mucoviscidose.

Le pronostic pour beaucoup d'auteurs dépend de la précocité de survenue des premiers signes respiratoires.

- Ainsi, pour REPESSE, étudiant dans sa thèse 83 cas de mucoviscidose observés aux Enfants Malades entre 1948 et 1958, estime que la durée moyenne de survie est de 3 mois et demi lorsque des troubles respiratoires associés ou non à des troubles digestifs apparaissent à la naissance ou au cours des premiers mois de la vie. Par contre, la durée moyenne de survie est de 7 mois et demi lorsque des troubles respiratoires apparaissent au cours de la 1ère année, cependant, REPESSE signale que deux enfants qui avaient commencé à tousser dès la naissance avaient vécu respectivement jusqu'à 2 et 5 ans. La première infection respiratoire n'est donc pas forcément grave et de fâcheux pronostic.
- Pour DI SAINT'AGNESE, sur une statistique portant sur 397 mucoviscidoses, il y eut 45 % de cas mortels dans le tout jeune âge (173 cas) dont 90 % d'atteinte pulmonaire.
- ESTERLY et OPPENHEIMER donnent les résultats suivants pour la cause de décès de 45 malades atteints de mucoviscidose âgés entre 1 jour et 6 mois.
 - cause du décès : de 1 à 30 jours
 - pulmonaire..... 2 cas
 - complication de l'occlusion intestinale...18 cas
 - cause du décès : de 1 à 6 mois
 - pulmonaire.....23 cas
 - complication de l'occlusion intestinale... 1 cas
- Pour VELASCO, les complications pulmonaires se présentent dans 70 % des cas au cours des six premiers mois de la vie et dans 90 % des cas au cours de la première année.

Ces quelques chiffres montrent à la fois la fréquence et la gravité des manifestations pulmonaires précoces de la mucoviscidose.

Nous voudrions, tout de suite, signaler que l'expression "formes pulmonaires précoces de la mucoviscidose" est en fait un véritable abus de langage car l'immense majorité des enfants atteints de mucoviscidose ont présenté des signes respiratoires dans les premiers jours ou les premiers mois de la vie ; en effet, la date primitivement retenue comme celle de la manifestation initiale est celle du début apparent retenu par les parents ou même les médecins consultés, c'est-à-dire poussées de bronchopneumonie ou de bronchite **dyspnéïsante**, en réalité on retrouve presque toujours soit le caractère anormal des selles, soit un retard de croissance pondérale, soit une anomalie respiratoire fonctionnelle mineure (polypnée, wheezing, toux sèche intermittente, dyspnée au cours des repas). C'est ainsi que GILLY, HERMIER et RAVEAU signalent que des symptômes pulmonaires apparaissent entre deux et quatre mois dans 80 % des cas. HENNEQUET cite le même chiffre.

Il faut donc opposer :

- Les nourrissons qui présentent un tableau de détresse respiratoire dans les trois premiers mois de la vie où le pronostic vital est gravissime dans l'immédiat, aux nourrissons qui présentent quelques symptômes isolés de la sphère respiratoire (toux sèche, wheezing) qui malgré une évolution très variable à court terme et souvent imprévisible semblent avoir une espérance de vie plus prolongée.

Bien entendu, il ne faut pas considérer cette opposition comme une distinction rigide car il existe des formes de passage.

Dans la suite de ce travail, quand nous parlerons des "formes pulmonaires précoces" de la mucoviscidose, nous sous-entendrons les formes graves de la maladie qui s'expriment cliniquement par un tableau de détresse respiratoire.

La forte mortalité chez le nourrisson peut s'expliquer :

- par la difficulté du diagnostic en raison de l'atypie de la symptomatologie,
- la fragilité vis à vis de l'infection et en particulier vis à vis du staphylocoque,
- par le retentissement général de l'infection (diarrhées aiguës-toxicose),
- par l'étroitesse des conduits aériens exposant à des troubles de ventilation sévères,
- par l'absence de thérapeutique spécifique mais uniquement symptomatique.

Nous rapporterons, tout d'abord, trois observations de "formes pulmonaires précoces" de mucoviscidose. Ces trois observations ont en commun :

- 1°) - le début extrêmement précoce des troubles respiratoires,
 - 2°) - l'expression clinique par un tableau de détresse respiratoire,
 - 3°) - la difficulté de leur diagnostic
- le diagnostic de mucoviscidose ne fut affirmé du vivant du malade que dans l'observation n° 1.
 - dans l'observation n° 2, le diagnostic ne peut être établi que sur l'examen anatomo-pathologique.
 - dans l'observation n° 3, malgré une forte suspicion clinique du diagnostic de mucoviscidose, seul l'examen anatomo-pathologique en permit la certitude.
- 4°) - l'évolution mortelle dans les trois cas malgré les thérapeutiques employées.

Puis, nous reprendrons les différents signes cliniques de la maladie à expression pulmonaire dans le tout jeune âge; les éléments du diagnostic positif et différentiel, l'évolution générale et enfin les éléments du pronostic.

La radio du thorax montre un foyer parenchymateux atelectasique se projetant au niveau du lobe moyen du poumon droit et un autre foyer au niveau du sommet droit.

L'enfant reçoit alors chaque jour :

- Pénicilline : 1 million d'unités
- Streptomycine : 0,10 Gr.
- Cathomycine : 0,12 Gr.
- et IV gouttes de coramine.

Les jours suivants, l'état de l'enfant ne s'améliore pas, la toux s'accentue, le rythme respiratoire est rapide : 94 par minute, l'alimentation est normale avec du lait gallia (7 x 65gr).

Les selles sont molles ou semi-liquides, 4 à 7 par 24 heures, la coproculture ne montre pas l'existence de germes pathogènes, la courbe de poids reste irrégulière. A un mois, l'enfant pèse 2 200 gr ; à deux mois 2.800 gr.

- l'état général est médiocre,
- l'examen clinique pulmonaire est strictement normal,
- les radios du thorax faites durant cette période montrent :

le 13.10. - la persistance du foyer atelectasique du lobe moyen droit et la disparition du foyer du sommet droit.

le 19.10. - l'aspect radiologique des champs pulmonaires est sensiblement normal à l'exception d'une accentuation bilatérale de la trame broncho-vasculaire.

le 22.10. - l'aspect radiologique est inchangé.

La toux persiste malgré un traitement symptomatique avec du gardénal et du sirop de phénergan, les selles restent molles et surtout de plus en plus fétides, les oedèmes restent stationnaires. La persistance de cette toux associée aux troubles digestifs et aux oedèmes fait faire pratiquer un test à la sueur à deux reprises.

Un premier test à la sueur pratiqué le 7.11 est positif avec 95 m E q/L de Cl.

Un deuxième test à la sueur pratiqué le 16.11. est également positif avec 118 m E q / L de Cl.

La recherche de trypsine dans les selles est négative à deux reprises. L'étude de la digestion des selles à froid et à chaud montre de nombreux globules de graisse colorés en rouge et en amas.

Le diagnostic de mucoviscidose est alors porté.

Des tests à la sueur furent pratiqués chez tous les membres de la famille :

- le père 80 m E q / 1
- la mère 58 m E q / 1
- le 1er enfant Brigitte D..... 33 m E q / 1
- le 2e enfant Didier D..... 67 m E q / 1

L'état général s'altère de plus en plus, la toux devient incessante. A l'auscultation pulmonaire, des râles sous crépitants sont perçus dans les deux champs pulmonaires. La radio du thorax du 20.11 montre l'existence d'un foyer parenchymateux mal systématisé du sommet droit. A partir de cette date, l'enfant perd du poids, il pèse 2 800 gr.

Le 22.11, l'aggravation de l'état respiratoire est sensible.

A partir du 23.11, la toux reste incessante, le rythme respiratoire très rapide, l'enfant vomit, dans ces vomissements, il y a quelques filets de sang. L'enfant est placé sous oxygène, il reçoit 500 000 unités par jour de pénicilline, 0,10 gr. de streptomycine et 1 goutte de digitaline. Malgré l'oxygénothérapie et cette thérapeutique l'état général et respiratoire de l'enfant s'aggrave encore, il perd régulièrement du poids, il pèse 2 700 gr le 25.11.

La radio du thorax du 30.11. montre la persistance du foyer du sommet droit et un emphysème au niveau des deux champs pulmonaires. La toux reste toujours incessante, l'enfant se cyanose et à partir du 2.12. la température monte progressivement à 39°.

Le 5 décembre, le teint de l'enfant est gris avec des accès de cyanose, on note un **battement** des ailes du nez, il fait quelques apnées dans la journée.

Le 6 décembre, l'enfant décède.

COMPTE RENDU AUTOPSIQUE

(AUTOPSIE EFFECTUEE PAR LE DR. NEZELOF).

L'étude histologique confirme le diagnostic clinique en montrant :

- une maladie fibro-kystique du pancréas parvenue à un stade anatomique très avancé pour l'âge de l'enfant, le pancréas est en effet très fibreux et l'atrophie glandulaire est considérable, d'importants précipités du mucus sont visibles non seulement dans les acinis mais dans les canaux excréteurs.
 - les prélèvements pulmonaires montrent l'image d'une broncho-pneumonie suppurée dont les lésions bronchiques sont les plus évidentes, la plupart des cavités bronchiques sont distendues et renferment un exsudat mucopurulent extrêmement épais prenant intensément les colorants basophiles et adhérent à l'épithélium bronchique.
 - l'état du parenchyme pulmonaire diffère suivant que le prélèvement est périphérique ; emphysémateux ou hilaire et péri-hilaire : siège de collapsus et d'atélectasie et parfois même d'alvéolite suppurée.
 - les surrénales sont atrophiques.
 - le foie est le siège d'une stéatose mucovacuolaire diffuse, il n'existe pas de fibrose biliaire focale ni d'image de stase biliaire.
 - les reins)
- le coeur)
- la rate)
- le thymus)
-) sont histologiquement dans les limites de la normale.

CONCLUSION

- 1) - maladie fibro-kystique du pancréas parvenue à un stade avancé
- 2) - broncho-pneumonie avec bronchite purulente
- 3) - stéatose mucovacuolaire du foie.

AU TOTAL

Il s'agit d'une mucoviscidose à manifestations pulmonaires prédominantes associées à des troubles digestifs et à des oedèmes ayant entraîné la mort dans un tableau de détresse respiratoire à l'âge de deux mois et 20 jours.

Le diagnostic de mucoviscidose fut porté du vivant du malade grâce au test à la sueur fortement positif à deux reprises.

Le père était probablement un hétérozygote sain (80 m E q / l de Cl.).

Le 2ème enfant de la fratrie avait un test à la sueur à la limite supérieure de la normale (67 m E q / l de Cl.).

L'autopsie confirme le diagnostic en montrant une sclérose très importante du pancréas malgré le jeune âge de l'enfant.

On constate à l'entrée :

- que l'enfant a une gesticulation pauvre, le cri est faible et plaintif pratiquement incessant,
- le teint est pâle et ictérique,
- il n'existe pas de cyanose,
- une respiration superficielle et irrégulière - sans pause véritable à 50 par minute - l'auscultation pulmonaire est normale,
- il existe une tachycardie à 160 mais les bruits du coeur sont normaux, les pouls fémoraux sont perçus,
- l'abdomen est ballonné, tympanique à la percussion,
- il n'y a pas d'hépatosplénomégalie,
- les selles sont jaunâtres, glaireuses et surtout très fétides,
- l'état neurologique est médiocre, les réflexes sont absents ou ébauchés, on note une hypotonie,
- mais ce qui frappe surtout, c'est l'existence d'un oedème dur, non inflammatoire prenant facilement le godet, siégeant aux joues, aux paupières (empêchant l'ouverture des yeux), à la face externendes cuisses, aux mollets, à la plante des pieds.

Une ponction lombaire faite à l'entrée ramène un liquide xanthochromique contenant deux éléments blancs par mm³ et de nombreuses hématies intactes :

- le FO est normal,
- la radio thoracique montre une opacité d'aspect triangulaire, assez mal systématisée au niveau de la base droite et une opacité du sommet gauche,
- l'hémogramme : 4 400 000 Gr.
5 600 Gb dont 25 % de PN et 64 % de lymphocytes.

AU TOTAL :

Il s'agit d'un enfant qui semble présenter une souffrance cérébrale avec hémorragie méningée, d'autre part, l'existence d'une image pulmonaire anormale et de troubles digestifs fait suspecter une infection néo-natale.

L'enfant est mis aux antibiotiques : 500 mg de totapen et 5 mg de gentalline.

Le 4.5.70 (11ème jour de la vie)

- l'enfant est moins ictérique mais très pâle.
- la respiration est régulière mais il existe un tirage intercostal important.
- à l'auscultation, le murmure vésiculaire est perçu très faiblement.
- l'abdomen est ballonné.
- les oedèmes sont toujours très durs.
- la radio du thorax a le même aspect.
- une coproculture effectuée la veille isole un pyocyanique sensible à la gentalline.

Les jours suivants, l'état général s'améliore, cette amélioration persiste jusqu'au 11.5.1970.

Le 12.5.70

- le PH sanguin est à 7,36
- l'ionogramme sanguin est normal (Na 143 mEq / l - K 4,9mEq/l.)
- l'état de l'enfant devient moins inquiétant, l'enfant est moins polypnéique ; cependant, il apparaît un nouveau problème, l'enfant perd du poids et ne s'alimente pas bien. Il a une diarrhée importante. Un régime anti-diarrhéique par gavage est institué.

Le 15.5.70

- la dyspnée a presque disparu.
- la radio du thorax montre que l'opacité de la base droite a légèrement diminué mais il existe des opacités non systématisées au niveau des deux sommets.
- la courbe de poids reste stationnaire.
- les jours suivants, l'enfant va bien. La prise de poids est progressive, il pèse 2 600 gr le 25.5.70 (au 32ème jour de la vie) mais à partir de cette date apparaît une toux sèche, fréquente, l'auscultation pulmonaire reste toujours normale.

Une nouvelle radio du thorax montre l'existence d'une opacité homogène, dense, bien systématisée du sommet droit. La toux continue les jours suivants ; de plus, à partir du 3.6.70, la dyspnée réapparaît avec tirage intercostal. L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles crépitants au niveau du sommet gauche en avant et en arrière.

Devant cette pneumopathie traînante chez un nourrisson, un test à la sueur est demandé ainsi qu'une immuno-électrophorèse.

- le test à la sueur est normal, la concentration sudorale en chlore est de 34 mEq/l,
- l'immuno-électrophorèse ne révèle comme anomalie qu'une forte augmentation des γ 2 globulines qui est une manifestation d'un phénomène infectieux. Pas de déficit en immuno-globulines.

Les jours suivants, la toux devient incessante, l'enfant rejette une mousse blanchâtre en petite quantité. Il est dyspnéique. Le tirage intercostal est important. A l'auscultation, il y a de nombreux râles sous crépitants au niveau de la base gauche et au sommet droit, quelques traînées hilifuges bilatérales sont visibles sur la radio du thorax.

Devant cette pneumopathie, on s'oriente alors vers une étiologie infectieuse et plus particulièrement virale ou à protozoaires. Un dosage d'anticorps viraux est pratiqué ainsi qu'une recherche de pneumocystis carinii.

- les dosages d'anticorps viraux sont négatifs,
- l'examen de l'aspiration des mucosités rhinopharyngées montre l'absence de pneumocystis carinii mais par contre, la présence d'assez nombreuses cellules à inclusions nucléaires basophiles, à cytoplasme granuleux et hyperbasophile avec souvent des inclusions cytoplasmiques en nappes ou en semis surtout péri-nucléaires évoquant des cellules à inclusions cytomégaliqes,
- l'examen des urines retrouve des cellules du même type,

Les jours suivants, l'état de l'enfant s'aggrave encore

- la toux est intense et incessante
- le tirage intercostal est important

A l'auscultation, quelques râles sous crépitants et quelques râles sibilants sont entendus.

- il n'existe pas de signe de défaillance cardiaque. L'E.C.G. est normal.
- la radio du thorax montre une opacité bien systématisée du lobe supérieur gauche, une accentuation de la trame broncho-vasculaire au niveau de l'angle cardio-phrénique droit. Par ailleurs, il existe un emphysème des deux bases et des sommets.

L'état pulmonaire semble donc en rapport avec des troubles de la ventilation dûs à des obstructions bronchiques. L'enfant est mis au cortancyl 6mg/j et à la gentalline 6mg/j, des aérosols de mucomyst sont pratiqués.

Malgré cette thérapeutique, l'état de l'enfant continue de s'aggraver. La toux persiste, la dyspnée est intense. Le tirage est sus, sous et intercostal. Il y a de nombreux râles crépitants dans les deux champs pulmonaires. Le pouls est à 120. Le foie déborde de trois travers de doigts le rebord costal. L'ECG reste normal, le teint est terreux, l'enfant continue à perdre du poids. La radio du thorax montre une accentuation du trouble de la ventilation, le coeur est de volume normal.

Les jours suivants, l'état respiratoire reste toujours aussi précaire. La toux très fréquente ramène une expectoration mousseuse et visqueuse. Il semble donc que l'enfant soit surtout gêné par un encombrement bronchique.

Le 21.6.70 :

Dans la matinée, l'enfant est dyspnéique, dyspnée surtout expiratoire, cyanose péri-buccale et des extrémités, le teint est gris.

A l'auscultation, il existe des râles crépitants de la base droite, le murmure vésiculaire est inaudible dans le champ pulmonaire gauche, l'abdomen est ballonné, très tendu.

L'enfant décède dans l'après-midi du 21 juin 1970.

6°) - LES AUTRES ORGANES EXAMINES

(Moelle osseuse, coeur, tube digestif, thymus, surrénales, ganglions médiastinaux, reins, testicules) ne montrent aucune anomalie notable, en particulier aucune image de maladie des inclusions cytomégaliqes, ou de toxoplasmose.

CONCLUSION

Maladie fibro-kystique du pancréas, aspect de mucoviscidose avec localisation pulmonaire entraînant une broncho-pneumonie bilatérale.

EN RESUME

Nous avons relaté l'observation d'un nouveau-né atteint de mucoviscidose décédé à l'âge de deux mois.

- la pneumopathie avait débuté au 3ème jour de la vie,
- après une phase d'amélioration clinique mais non radiologique reprise de la pneumopathie avec détresse respiratoire,
- des inclusions cytomégaliqes furent retrouvées dans le prélèvement pharyngé et dans les urines mais le diagnostic de maladie des inclusions cytomégaliqes ne fut pas confirmé par l'examen anatomo-pathologique,
- un test à la sueur pratiqué fut négatif (34 m E q /l). Seul l'examen anatomo-pathologique permit le diagnostic post mortem de mucoviscidose sur l'aspect caractéristique des lésions histologiques du pancréas.

OBSERVATION N° 3

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840.

L'enfant L.... Valérie est née le 18 décembre 1967 à la maternité du Centre Hospitalier de SAINT-DENIS. Une soeur aînée âgée de 2 ans est en parfaite santé. Les parents âgés respectivement de 23 et 24 ans sont bien portants, non consanguins.

La grossesse a été normale ainsi que l'accouchement au terme de 37 semaines, le poids de naissance est de 3 000 gr., aucune anomalie néo-natale n'a été constatée.

Le début des troubles remonte à Janvier 1968, soit à l'âge de 1 mois, apparaît une toux grasse en permanence ; depuis ce premier épisode la toux n'a jamais complètement cédé.

A l'âge de 7 mois apparaissent quelques troubles digestifs : anorexie et selles molles, abondantes, très fétides ne se modifiant pas malgré les divers traitements.

En septembre 1968, la toux s'exagère, ce qui conduit l'enfant à une hospitalisation à SAINT-DENIS le 3 décembre 1968.

L'examen à l'entrée dans le Service du Dr. SEE montre qu'il s'agit d'une enfant au teint pâle avec une fièvre à 38° qui présente une dyspnée avec battement des ailes du nez et petit tirage intercostal. L'auscultation pulmonaire montre la présence de nombreux râles bulleux, fins, inspiratoires au niveau des deux champs pulmonaires.

Le foie déborde le rebord costal mais son bord supérieur est abaissé.

L'examen neurologique est normal.

Il n'existe pas de signes de rachitisme.

Dès lors, plusieurs hypothèses diagnostiques sont retenues :

- une infection pulmonaire subaigue d'origine rhinopharyngée et rebelle aux antibiotiques,
- une agammaglobulinémie,
- un asthme
- une mucoviscidose à forme pulmonaire.

Les examens de laboratoire du 3 décembre 1968 :

N F S 4 300 00 G R
 9,10 gr d'HB
 11 600 GB
dont : 78 % de PN
 5 % de monocytes
 17 % de lymphocytes

* Protéinurie = 0

* Glycosurie = 0

* Acétonurie = +

La recherche d'eosinophiles dans le mucus pharyngé reste négative.

L'examen après homogénéisation des crachats à la recherche de BK reste négatif.

L'électrophorèse des protides :

- albumine 54 %
- alpha 1..... 6 %
- alpha 2..... 17 %
- beta 11 %
- gamma 12 %
- protides totaux 56 g
- rapport albumine/globuline 1,17

La radiographie du thorax montre de très importantes images réticulaires et une accentuation des images broncho-vasculaires des deux côtés.

Le 4 décembre 1968, la situation s'aggrave ; la température est à 39°, tachypnée avec battement des ailes du nez et tirage sus sternal et intercostal, râles bulleux fins dans les deux champs pulmonaires et tachycardie à 120, hépatomégalie et surtout apparition d'un important emphysème sous-cutané au niveau du creux sus-claviculaire et dans la région du cou.

Une perfusion de sérum glucosé isotonique avec 1 gr. de totapen et 10mg de solumédrol est posée, des aérosols de soframycine sont effectués.

Mais le 5 décembre, la dyspnée s'intensifie, une cyanose apparaît, l'emphysème sous-cutané très important a encore progressé et s'étend sur la face antérieure du thorax l'EKG montre de nombreuses extrasystoles. La radiographie du thorax du 5 décembre 1968 montre une diffusion aérienne au niveau des régions latérocervicales et axillaire gauche, l'emphysème sous-cutané décolle même la paroi thoracique à gauche, et surtout un emphysème médiastinal qui est bien visible sur le cliché de profil.

Le 6 décembre 1968, l'enfant reste très dyspnéique 45 cycles/minute. L'emphysème sous-cutané est diffus et sigée au niveau du thorax, des régions cervicales et de la peau du crâne.

Par ailleurs, le PH est à 7,34 ; la pCO₂ à 54 mm Hg, la RA à 27,5 mEq/l.

Devant l'importance de la polypnée, de l'emphysème médiastinal et malgré la discrétion des perturbations Biologiques l'enfant est transféré en réanimation à l'hôpital SAINT VINCENT de PAUL dans le service du Professeur THIEFFRY. Le diagnostic d'emblée évoqué est celui de mucoviscidose.

A l'arrivée en réanimation, l'examen met en évidence :

- un emphysème sous-cutané, qui infiltre tout le tronc, remonte sur le crâne, dissèque les muscles du dos et s'étend sur les membres.
- une cyanose en dehors de l'oxygène, une tachypnée à 60 par MN, une toux répétée, une hépatomégalie. La peau est remarquable par sa sécheresse, les masses musculaires sont peu fournies.

L'enfant reçoit d'abord une perfusion veineuse apportant du glucose, des électrolytes et des antibiotiques car une culture des crachats a découvert des bacilles pyocyaniques et des staphylocoques pathogènes. Très rapidement, la maladie va évoluer vers une accentuation de l'emphysème médiastinal et sous-cutané et des troubles respiratoires, si bien que le 6 décembre vers 23 heures une intubation trachéale est pratiquée, celle-ci permet de sortir de la trachée des bouchons purulents en abondance extrême. Pendant quelques jours cette intubation va améliorer la condition respiratoire. Cependant, le 12 décembre la p C O₂ est montée à 104 mm Hg, l'enfant est ventilé en permanence. Le même jour, un drainage pleural du côté droit est tenté car il existe une image bulleuse qui ramène de l'air en quantité, mais l'état ne s'améliore pas. Le décès survient le 14 décembre

Examen microscopique

- * Poumon : les sept fragments étudiés montrent une congestion vasculaire avec alvéolite leucocytaire à foyers disséminés. La plupart des bronches sont altérées et contiennent dans leur lumière de nombreuses cellules inflammatoires, parfois quelques abcès.

La plèvre est épaissie et recouverte d'exsudats fibrino-leucocytaires.

- * Pancréas : les trois fragments examinés montrent une sclérose importante du parenchyme pancréatique avec de nombreuses cavités dilatées contenant des amas acidophiles, il s'agit d'une maladie fibrokystique du pancréas.
- * Foie : Un fragment - Hépatostéatose généralisée et diffuse, pas de sclérose avec concrétions acidophiles.
- * Rein : deux fragments, congestion vasculaire et glomérulaire - tubes peu altérés.
- * Thymus : Evolution habituelle avec de nombreux corpuscules de Hassal.
- * Parotides : Pas de cytomégalie
- * Myocarde : Un fragment - Assez nombreux foyers de sclérose myocardique.

La mucoviscidose ou maladie fibro-kystique du pancréas est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive caractérisée par un trouble du fonctionnement des glandes exocrines séreuses et muqueuses dont la nature exacte est encore inconnue.

C'est une affection relativement fréquente puisque sa fréquence serait de 1,6 pour mille naissances vivantes pour GLUCK-MAC INTOSH et D.H. ANDERSEN, de l'ordre de 0,25 pour mille pour STEINBERG, de 0,4 pour mille pour KRAMM, de l'ordre de 0,7 pour mille pour GOODMAN. Une des enquêtes les plus récentes aboutit à la conclusion que la fréquence de la maladie serait de 2 à 5 pour 1000 naissances vivantes (HONEYMAN et SIKER 1965). En FRANCE, BERNHEIM avance le chiffre de 3 pour 10 000 naissances vivantes.

QUELQUES ETAPES HISTORIQUES JALONNENT LA CONNAISSANCE DE LA MALADIE

- C'est LANDSTEINER en 1905 qui décrit le premier les lésions histologiques de la maladie chez un enfant mort d'occlusion intestinale.
- En 1915-1920, quelques observations de stéatorrhée familiale congénitale sont séparées du groupe des maladies coeliaques.
- En 1924, CLARK et HADFIELD établissent la corrélation entre les signes digestifs et les lésions histologiques du pancréas ; les manifestations respiratoires sont considérées comme secondaires aux troubles digestifs.

Pour les uns, elles sont la conséquence de la débilité constitutionnelle des sujets.

Pour d'autres, elles sont dues à une atteinte trophique de l'épithélium bronchique par avitaminose A elle-même secondaire à la malabsorption des lipides.

- En 1936, FANCONI attire l'attention sur les lésions pulmonaires et isole dans le cadre du syndrome coeliaque une forme spéciale avec fibrose pancréatique et broncheectasies d'origine familiale.
- C'est DOROTHY ANDERSEN qui, en 1938, crée la maladie fibro-kystique du pancréas dans son travail "la fibrose du pancréas et ses rapports avec la maladie coeliaque". Elle a le mérite de retenir des tableaux aussi différents que ceux de l'iléus méconial, de l'insuffisance digestive chronique avec dilatation des bronches et de certaines cirrhoses biliaires dans le cadre d'une même affection.

- Peu à peu, des études anatomopathologiques vont montrer que l'affection touche l'ensemble des glandes à mucus. Le mucus sécrété est pathologique et visqueux et FARBER en 1944 propose la dénomination de mucoviscidose tandis que BODIAN préfère le terme de mucose.
- En 1951, ANDERSEN et KELLER, découvrent que parmi douze nourrissons décédés de coup de chaleur sept sont porteurs de lésions anatomopathologiques typiques de mucoviscidose.
- et, en 1953, DI SAINT'AGNESE et DARLING découvrent que les enfants atteints de mucoviscidose ont une concentration en NaCl dans la sueur beaucoup plus élevée que des enfants témoins.

Ainsi, la découverte de l'anomalie sudorale permet un diagnostic fidèle et facile de la maladie, la maladie touchant tout le système des glandes exocrines: glandes à mucus et aussi quelques glandes séreuses justifie l'appellation d'exocrinopathie généralisée.

Des accidents divers surviennent suivant le viscère intéressé, la diffusion lésionnelle expliquant le polymorphisme de la maladie. La maladie touche les canaux excréteurs du pancréas, les canaux salivaires, les canalicules biliaires, les uretères avec modification des sécrétions épaisses, visqueuses. Dans les manifestations respiratoires l'atteinte diffuse des glandes muqueuses explique la sémiologie broncho-pulmonaire.

Le trouble fondamental de la maladie est donc la sécrétion d'un mucus anormal par son épaisseur et sa viscosité. Comparé au mucus normal celui de la mucoviscidose est moins riche en eau et en éléments minéraux (chlore et sodium en particulier) et plus riche en substances organiques (lipoprotéines et glucoprotéines). De plus, la structure de certaines mucoprotéines se révélerait différente de celles constatées chez les sujets normaux : DISCHE et DI SAINT'AGNESE ont isolé dans le duodénum de sujets atteints de mucoviscidose une substance mucoïde différente de celle retrouvée chez les sujets normaux. Les mucoprotéines sont des substances composées de molécules protéiques et d'un polysaccharide. Dans la mucoviscidose les chaînes polysaccharides de cette mucoprotéine sont très riches en fucose et très pauvres en acide sialique mais pour DISCHE et DI SAINT'AGNESE, il ne s'agirait pas obligatoirement d'une glycoprotéine spécifique de la mucoviscidose. Pour LOWE et ses collaborateurs, il s'agirait d'une mucoprotéine

anormale spécifique de la mucoviscidose de structure exacte encore inconnue qu'ils ont mis en évidence par des méthodes immunologiques et physico-chimiques.

Ainsi quelle que soit la nature profonde de l'anomalie du mucus c'est l'hyperviscosité de ce mucus qui explique, du moins en grande partie, la sémilogie de la maladie et en particulier la sémiologie pulmonaire.

Le phénomène essentiel qui détermine les troubles respiratoires est d'origine mécanique : c'est l'impossibilité d'évacuer ce mucus bronchique dont les composantes physico-chimiques sont anormales. La muqueuse de l'arbre respiratoire est revêtue d'un épithélium ciliaire, ces cils plongent dans un revêtement liquidien composé de deux couches ; une couche fluide au contact de la paroi bronchique, l'autre couche visqueuse superficielle déplacée par les mouvements ciliaires, mais la sécrétion superficielle provient des cellules caliciformes des glandes bronchiques ; la viscosité anormale altère ou supprime le mouvement ciliaire, il en résulte une obstruction bronchique étendue qui détermine au niveau des poumons des troubles de ventilation ; emphysème, atelectasie. L'obstruction bronchique peut être considérée comme la première et principale manifestation de l'atteinte pulmonaire. Cette obstruction bronchique étendue, excellent milieu de culture expose les malades à des infections secondaires quasi constantes et répétées. Le germe à l'origine de l'infection est dans la grande majorité des cas un staphylocoque doré pathogène.

Cependant, si la séquence suivante : troubles de ventilation (emphysème, atelectasie) suivies d'infection secondaire se retrouve dans la grande majorité des cas, il n'en est pas toujours ainsi. L'affection peut chez le nourrisson commencer par une pneumopathie aiguë alors que rien n'avait décelé auparavant le début d'obstruction bronchique.

La maladie fibro-kystique du pancréas comporte des lésions diffuses dont la répartition, l'intensité, la date d'apparition vont conditionner le tableau anatomo-clinique au moment où va se poser le problème du diagnostic.

Le test de la sueur permet de reconnaître de nombreuses formes dissociées de la maladie pouvant atteindre le nouveau-né ou le nourrisson (formes digestives-pulmonaires - ictériques - oedémateuses...).

L'association d'un certain nombre de symptômes réalise un tableau évocateur de la maladie : association de troubles digestifs, de troubles respiratoires et d'un état de dénutrition.

Parmi les formes dissociées ou incomplètes de la maladie, on peut décrire

- des formes digestives pures sans atteinte bronchique mais c'est une éventualité rare.
- des formes avec insuffisance pancréatique partielle. Les tests pratiqués au début de l'évolution montrent la présence de ferments pancréatiques en quantité notable, mais par la suite le déficit pancréatique s'accroît pour devenir total.
- Formes athrepsiques pures signalées par BERNHEIM.
- Formes ictériques et "tout ictère de type rétentionnel dans la période néo-natale doit faire suspecter le diagnostic de mucoviscidose" (DI SANT'AGNESE).
- Formes oedémateuses pures avec hypoprotidémie et anémie signalées par Julien MARIE qui font porter le diagnostic initial d'hypoprotidémie idiopathique.
- des formes mélithuriques pures ont pu être observées.

Enfin, les formes respiratoires pures. Ces formes incomplètes d'expression respiratoires paraissent actuellement assez fréquentes. Les troubles digestifs sont, soit discrets, soit absents.

Un certain nombre de symptômes peuvent avoir en eux-mêmes une grande valeur diagnostique :

- faible poids de naissance,
- retard, difficulté et évacuation trop prolongée d'un méconium anormalement épais et grisâtre,
- difficulté de croissance avec poids de naissance non récupéré à l'âge de trois mois.

LES SIGNES CLINIQUES DES FORMES PULMONAIRES PRECOCES

L'obstruction bronchique et l'infection surajoutée quasi constante constituent le dénominateur commun des manifestations pulmonaires de la mucoviscidose.

L'obstruction bronchique par un mucus trop épais, visqueux ne s'évacuant par des bronches entraîne une série de troubles de ventilation plus ou moins accentués : atelectasie, emphysème, association d'atelectasie et d'emphysème, pneumothorax spontané, déformation thoracique.

L'infection secondaire entraîne des foyers de pneumonie ou de broncho-pneumonie aigus ou subaigus.

Les poussées successives de la maladie pulmonaire, de plus en plus graves et de plus en plus rebelles à la thérapeutique, laissent chaque fois l'enfant plus affaibli et plus dyspnéique. C'est dans un tableau terminal d'asphyxie progressivement de cachexie et de défaillance cardiaque que la mort va finir par l'emporter.

Dans les premiers mois de la vie, l'évolution est dominée par des phénomènes obstructifs. Passés les premiers mois de la vie et peut-être même avant l'âge de un an dans la majorité des cas, les processus obstructifs s'estompent : certes, ils ne disparaissent pas totalement, l'emphysème peut continuer à progresser mais la constitution d'atelectasie du moins dans les territoires demeurés indemnes d'anomalies radiologiques est exceptionnel.

Dans les premiers mois de la vie, les formes pulmonaires de la mucoviscidose rappelle une pathologie, qui n'est d'ailleurs pas sans analogie, de corps étranger.

Chez l'enfant plus âgé, la pathologie est moins celle du mucus visqueux que celle de n'importe quelles bronchectasies, bronchites chroniques, emphysème...

La sémiologie fonctionnelle est variable avec l'âge de l'enfant.

Dans les premières heures ou les premiers jours de la vie, c'est généralement le tableau d'une détresse respiratoire extrêmement sévère. Le diagnostic est difficile et se pose avec toutes les autres causes de détresse respiratoire qui sont d'ailleurs plus fréquentes dans la genèse d'une détresse respiratoire que la mucoviscidose.

Une observation recueillie dans la littérature française incite à envisager parmi les manifestations néo-natales ou précoces de la mucoviscidose et à côté de l'iléus méconial la possibilité de détresse respiratoire par obstruction broncho-alvéolaire primitive.

FONTAN, VERGER, BATTIN, KERMAREC et HOUSSIAUX rapportent un cas de mucoviscidose à début inhabituel de détresse respiratoire néo-natale par atelecatisie en rapport avec une obstruction des bronches et des bronchioles par un coagulum muqueux ayant entraîné la mort à l'âge de 14 jours.

Cette détresse respiratoire était apparue quelques minutes seulement après la naissance avec cyanose prédominant à l'extrémité cervico-céphalique, piqueté pétéchiol discret du visage, entonnoir thoracique inspiratoire, les signes auscultatoires étaient peu caractéristiques. La première radio thoracique montrait un parenchyme finement réticulé, sans aucune anomalie bronchique ou vasculaire évidente, sans image grossière d'un quelconque trouble ventilatoire. Le coeur avait l'aspect en sabot de l'hypertrophie ventriculaire droite. L'ECG confirmait la prépondérance physiologique droite avec des signes de surcharge ventriculaire droite.

La mort survenait le 14ème jour de la vie dans un tableau d'irrégularités respiratoires avec séries d'apnées.

Les diagnostics évoqués par les auteurs étaient :

- une souffrance cérébrale avec poumon cérébral,
- une anomalie cardio-vasculaire type anomalie du retour veineux,
- une affection pulmonaire primitive résistant aux antibiotiques.

L'examen anatomique allait porter le diagnostic rétrospectif inattendu de mucoviscidose sur les lésions observées au niveau du pancréas qui est le siège "d'une fibrose intense inter et intra-lobulaire avec dilatation des canaux excréteurs, canalicules intra-lobulaires et nombreuses images de régression canaliculaire des acinis. Tous les canalicules ont une lumière encombrée de mucus coagulé. La majeure partie des deux poumons apparaît atelectasique. Les bronches et les bronchioles sont encombrées par un coagulum muqueux très dense infiltré de polynucléaires. Le trouble ventilatoire semble lié à un important encombrement muqueux des bronches et des bronchioles".

Une enquête familiale soigneuse permet d'apprendre qu'un autre enfant était décédé à l'âge de 10 mois dans un tableau d'hypotrophie avec diarrhée au long cours et pneumopathie traînante coqueluchoïde fortement évocateur de la mucoviscidose.

Les auteurs soulignent la rareté de ce type d'observation, aucune autre observation dans la littérature d'expression française faisant mention d'une telle éventualité n'ayant été retrouvée.

Dans notre observation personnelle n° 2, nous avons rapporté un cas de mucoviscidose à début néo-natal à forme pulmonaire prédominante. Un tableau de détresse respiratoire est apparu au 3ème jour de la vie, précédé par un oedème réalisant un véritable sclérème, il existait également des troubles digestifs (selles fétides). L'état neurologique de ce prématuré pouvait faire orienter le diagnostic vers une souffrance cérébrale expliquant les troubles respiratoires.

L'état respiratoire s'est aggravé les jours suivants puis s'est amélioré cliniquement. La radio pulmonaire est toujours restée pathologique : atelectasie du lobe moyen droit, opacité d'abord non systématisée du sommet gauche, emphysème des bases et des sommets, accentuation de la trame broncho-vasculaire.

La toux n'est apparue que secondairement à la 3ème semaine de la vie avec réapparition d'un tableau de détresse respiratoire.

La persistance de cette pneumopathie, l'existence de troubles de ventilation, l'expectoration visqueuse ont fait évoquer une mucoviscidose mais la négativité du test à la sueur semblait l'affirmer et le diagnostic fut alors orienté vers une infection virale ou parasitaire, l'examen de l'aspiration des mucosités pharyngées fit découvrir des cellules évoquant des cellules à inclusions cytomégaliennes mais le diagnostic de maladie des inclusions cytomégaliennes ne fut pas confirmé lors de l'autopsie, d'ailleurs, l'association mucoviscidose -maladie des inclusions cytomégaliennes semble fortuite, aucune publication dans la littérature ne faisant mention d'une telle association.

Finalement, malgré la thérapeutique l'enfant décéda dans un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë. L'examen nécropsique permit le diagnostic de mucoviscidose sur la fibrose interstitielle intense du pancréas, la présence de zones d'atelectasie et de zones abcédées au niveau des poumons.

Quatre particularités sont à mentionner au sujet de cette observation :

- le début très précoce des troubles respiratoires au 3e jour de la vie,
- l'apparition secondaire de la toux, ce qui est inhabituel,
- le taux normal des électrolytes sudoraux qui, comme nous le verrons plus loin, ne doit pas faire éliminer le diagnostic de mucoviscidose,
- l'évolution mortelle qui peut s'expliquer :
 - par la sévérité de l'insuffisance respiratoire,
 - la débilité liée à la prématurité.

Mais le tableau clinique le plus fréquemment rencontré dans les formes pulmonaires précoces de la mucoviscidose est celui atteignant le nourrisson dans les trois premiers mois de la vie. Le tableau clinique débute de façon assez banale, par une toux d'apparition souvent très précoce, existante dès la naissance ou dans les premiers jours de la vie ou d'apparition plus retardée, précédant de quelques semaines ou de quelques mois un tableau de détresse respiratoire.

La sémiologie fonctionnelle dominée par la toux, souvent associée à une dyspnée à prédominance expiratoire correspond à des désordres anatomo-cliniques différents (troubles de ventilation, foyers d'infection pulmonaire ou broncho-pulmonaire), le plus souvent, l'infection associée aux troubles de ventilation réalise un tableau de broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante, particulier par sa ténacité, sa répétition et sa résistance à toute thérapeutique.

La toux est le maître symptôme, elle est pratiquement constante à un moment ou à un autre de l'évolution. Elle apparaît généralement entre le 2ème et le 4ème mois de la vie, elle peut exister dès la naissance.

Cette toux a des caractères particuliers outre son installation précoce, sa précession ou non par un coryza, une infection des voies aériennes supérieures qui doit faire suspecter le diagnostic de mucoviscidose.

Cette toux est tenace, résistante au traitement symptomatique :

- d'abord sèche et non productive,
- elle devient rapidement chronique, paroxystique, s'accompagnant de cyanose, émétisante, surtout fréquente le matin et après les repas.

Cette toux survenant chez le nouveau-né et le nourrisson d'allure vraiment pseudo-coquelucheuse fait souvent porter le diagnostic de coqueluche: 2 des 15 cas de BIGLER reçoivent le diagnostic initial de coqueluche.

En faveur du diagnostic de mucoviscidose il faut retenir :

- le début très précoce de la toux,
- l'absence de contagé,
- la ténacité,
- l'absence de quintes asphyxiantes, comme c'est habituel dans la coqueluche du très jeune enfant,
- la constatation d'une polynucléose sanguine et non d'une lymphocytose.

Cette toux peut s'accompagner d'un certain nombre d'autres symptômes :

- des symptômes pulmonaires plus ou moins intenses à type de polypnée surtout expiratoire, de tirage sous et sus-sternal et de tirage intercostal,
- une cyanose rarement généralisée mais localisée aux extrémités,
- d'un état fébrile ou subfébrile,
- d'une tachycardie,
- à l'examen clinique, l'existence fréquente de râles ronchus ou sous crépitants à l'auscultation pulmonaire,
- l'abaisse langue ramène une masse peu fluide, grisâtre, un peu purulente au début, nullement filante et transparente comme dans la coqueluche mais adhérente, opaque, un liquide un peu boueux, ce liquide se transforme par surinfection. Parfois, une expectoration ramène quelques crachats visqueux où l'on retrouve en règle du staphylocoque doré pathogène souvent résistant à tous les antibiotiques, germe que l'on peut retrouver aussi dans le pus que contiennent parfois les vomissements.

Cette expectoration spéciale, hypervisqueuse peut obstruer les voies aériennes supérieures et donner outre un syndrome asphyxique selon l'intensité de l'obstruction un tableau de laryngite sous glottique.

La présence d'un thorax globuleux avec projection du sternum en avant correspondant à un emphysème des languettes pulmonaires antérieures est très évocatrice du diagnostic.

La radio du thorax peut être normale un certain temps malgré l'intensité des signes fonctionnels. Elle ne devient pathologique parfois qu'au bout de 10 à 15 jours d'évolution. Une image thoracique normale n'élimine donc pas le diagnostic de mucoviscidose.

L'existence d'une toux, d'une dyspnée à prédominance expiratoire révélant une obstruction bronchique, d'une expectoration spéciale doit faire suspecter au plus au point le diagnostic de mucoviscidose même en l'absence de troubles digestifs évocateurs chez le nouveau-né et faire demander un test à la sueur et analyser les antécédents familiaux.

La dyspnée d'abord légère et survenant par intermittence s'aggrave et peut devenir continue avec épisodes d'encombrement respiratoire puis prendre une allure asthmatiforme révélant l'obstruction bronchique ; les premiers troubles de la ventilation apparaissent.

Des manifestations fonctionnelles graves surviennent :

- Soit d'allure broncho-pneumonique

- polypnée superficielle supérieure à 40 cycles respiratoires par minute dont la fréquence est encore accélérée par les cris, la toux et l'agitation,
- diminution de l'amplitude des mouvements respiratoires avec modification du rythme respiratoire,
- battement des ailes du nez,
- tirage sus et sous-sternal accompagné dans les formes sévères de tirage intercostal,
- cyanose.

- Soit d'allure asphyxique

- lors d'un encombrement trachéo-bronchique,
- d'une atélectasie massive,
- d'un état de distension thoracique aigu (emphysème pulmonaire, pneumomédiastin),

- d'un pneumothorax suffocant spontané ou lié à une cause infectieuse (pyopneumothorax),
- d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire,
- d'une pleurésie purulente,

La mort peut survenir à tout moment

- par insuffisance respiratoire aiguë,
- par une infection aiguë,
- lors d'une défaillance cardiaque (cœur pulmonaire aigu-nécrose myocardique).

Nous rapporterons tout d'abord quelques observations que nous avons lues dans la littérature et qui représentent l'illustration de ce que nous avons écrit ci-dessus.

Puis, nous décrirons successivement :

Les troubles de la ventilation

- l'emphysème,
- l'atelectasie,
- le pneumothorax,

Le tableau infectieux

(pneumonie - broncho-pneumonie - staphylococcie pleuro-pulmonaire).

Les causes de mort brutale

- mort subite en asphyxie,
- accidents métaboliques aigus.

Les états d'asytolie aiguë

- cœur pulmonaire aigu,
- nécrose myocardique.

HERMIDA RUBIRA et collaborateurs relatent une observation de mucoviscidose à forme de début pulmonaire survenue dans la période néo-natale.

Il s'agit d'un enfant de deux mois dont les antécédents familiaux sont particuliers : manifestations digestives intenses à type de constipation et de diarrhée retrouvées chez divers membres de la famille, le père souffre de bronchite chronique et de sueurs profuses.

La grossesse de la mère a été normale ainsi que l'accouchement. L'enfant pesait à la naissance 3 500 gr., l'émission de méconium a été normale.

L'histoire clinique débute par un tableau respiratoire rebelle avec une toux qui devient progressivement coqueluchoïde, cette toux est fréquente, pénible et entraîne une expectoration difficilement expulsable faite de sécrétions adhérentes.

Les difficultés respiratoires apparaissent rapidement : tachypnée, cyanose intermittente et agitation. L'aggravation du tableau respiratoire et l'inefficacité des thérapeutiques employées (antibiotiques divers, corticoides, fluidifiants bronchiques) nécessitent l'hospitalisation de l'enfant.

A l'examen :

- l'enfant présente un état général très altéré, un état de dénutrition accentué (poids 3 350 gr.), un teint terreux avec cyanose péribuccale et des extrémités,

- au niveau du pharynx, les sécrétions sont abondantes, adhérentes et purulentes,

- il existe un tirage inter et sous-costal, tachycardie à 176 mm à l'auscultation pulmonaire de nombreux râles humides dans les deux champs pulmonaires mais prédominants au niveau de la base droite ; à la percussion présence de zones de matité et de zones tympaniques. La température est à 38°.

Au cours de l'évolution, les difficultés respiratoires s'accroissent au point de nécessiter une trachéotomie.

Malgré la trachéotomie, les épisodes de dyspnée et d'apnée s'accompagnant de cyanose s'intensifient, les signes auscultatoires se modifient d'un jour à l'autre pour finalement se localiser à la base droite où apparaît une zone de condensation avec abolition du murmure vésiculaire et matité à la percussion. Malgré le traitement par antibiotiques, corticoides, fibrinolytiques en perfusion

veineuse, goutte à goutte, l'état général et pulmonaire s'aggrave encore et à la suite d'une période d'apnée l'enfant décède 4 jours après son hospitalisation.

Examens complémentaires

- Hématies 3 720 000
- Leucocytes 30 000 dont 41 % de polynucléaires
- V S 7 - 15

Dans les selles, **abondante** quantité de graisses neutres et d'acides gras, absence de trypsine au test de Schwachmann.

Au tubage duodénal :

- Amylase 1 000 unités
- Lipase 0
- Trypsine Absence
- E C G : tachycardie sinusale avec prédominance droite et signes de surcharge auriculaire.
- Culture des sécrétions bronchiques : présence d'abondantes colonies de staphylocoques dorés pathogènes.
- Test à la sueur 75 mEq/l de Cl.
- A la radio du thorax : association de zones d'atelectasie et d'emphysème avec un foyer pneumonique de la base droite.

L'examen nécropsique confirme le diagnostic de mucoviscidose sur les lésions histologiques du pancréas.

Le test à la sueur pratiqué chez tous les membres de la famille montrait une concentration sudorale en chlore anormalement élevée chez la mère : 132,4mEq/l

Les auteurs soulignent la relative rareté de ce type d'observation présentant une mucoviscidose à forme de début pulmonaire avec faible participation digestive et les difficultés du diagnostic. Les auteurs recommandent devant tout tableau respiratoire résistant à toute thérapeutique habituelle survenant dans les six premières semaines de la vie de réaliser systématiquement une étude des ferments pancréatiques et des électrolytes de la sueur.

LEVESQUE et Collaborateurs rapportent un cas de forme aiguë et familiale pseudo-coquelucheuse de mucoviscidose.

L'enfant R... Martine est hospitalisée à l'âge de un mois et demi pour toux, dyspnée, cyanose et image radiologique anormale.

La grossesse et l'accouchement avaient été normaux (PN : 4 100 gr) ainsi que les 12 premiers jours de la vie. A cette date, l'enfant commence à tousser et progressivement cette toux devient quinteuse. A l'âge de 17 jours, cette toux devient coqueluchoïde et s'accompagne de crises d'apnée avec cyanose pendant quelques minutes. Pendant une semaine, les crises d'apnée sont presque quotidiennes. A la radio du thorax, atelectasie du lobe moyen droit.

Lors de l'hospitalisation, l'enfant présente une toux quinteuse fréquente avec reprises ayant tous les caractères de la toux de la coqueluche. Le prélèvement des mucosités pharyngées ne montre pas comme dans la coqueluche des sécrétions filantes ou purulentes mais un mucus très épais, très compact, adhérent à l'abaisse langue. L'examen bactériologique ne montre que des germes banaux : pneumocoques et staphylocoques. Ces quintes de toux s'accompagnent de cyanose, entre les quintes dyspnée et cyanose légère persistante, l'examen somatique est négatif par ailleurs. La radiographie pulmonaire montre une aggravation des lésions, à droite l'image a perdu de sa netteté, à gauche flou de la base mais le cul de sac est libre (ponction pleurale blanche).

La NFS dénombre 5 180 000 Gr et 28 600 GB avec 68 % de polynucléaires. L'enfant ne présente pas de troubles digestifs, les selles ont un aspect normal, la trypsine y est retrouvée en quantité normale.

Il s'agit du sixième enfant d'une famille, le premier né est mort à l'âge de 4 mois (méningite).

Le deuxième né est mort au 2ème jour d'une occlusion néo-natale vérifiée chirurgicalement. Le troisième né est mort à l'âge de 3 mois à l'hôpital Claude BERNARD où il avait été admis pour coqueluche. En fait, deux à quatre quintes par jour furent observées pendant son séjour. La radio montrait une opacité de l'hémithorax gauche avec attraction. L'autopsie n'a pu être faite. Les 4ème et 5ème enfants sont bien portants et ont une croissance normale, aucun antécédent pathologique dans le reste de la famille.

Dès l'entrée de l'enfant, le diagnostic de maladie fibro-kystique du pancréas est envisagé et un traitement antibiotique est institué : peni-strepto puis chloramphénicol associé à de l'ACTH 25 mg/24h. Après une légère reprise, le

poids se stabilise autour de 3 200 gr., la cyanose s'accroît. A l'opacité parahilaire droite s'ajoute une opacité progressive de l'hémithorax gauche avec attraction du médiastin contrôlée à la radioscopie. Malgré le traitement hormonal et antibiotique les crises de cyanose se renouvellent, la gêne respiratoire s'accroît et l'enfant meurt au 13ème jour de son hospitalisation.

La vérification anatomique confirme le diagnostic de mucoviscidose. Histologiquement, le pancréas est le siège d'une fibrose massive avec nombreux kystes. Au niveau des poumons foyers de broncho-pneumonie. Les examens para-cliniques n'avaient pas permis d'affirmer le diagnostic du vivant du malade. Néanmoins, l'allure clinique et les antécédents familiaux étaient suffisamment évocateurs pour que puisse être envisagé avec vraisemblance le diagnostic de mucoviscidose.

BRET et COUPE relatent l'observation d'une famille dont 4 enfants sur 5 sont décédés avant la 12ème semaines dans un tableau identique asphyxique avec toux coqueluchoïde. Les deux derniers cas furent vérifiés anatomiquement.

Les auteurs insistent sur les particularités étiologique, clinique et pronostique de ces observations.

Etiologique : Quatre enfants sur cinq sont morts avant l'âge de 3 mois :

- * 1ère fille décédée au 52ème jour
- * 2ème fille décédée au 83ème jour
- * 3ème fille bien portante
- * 4ème fille décédée au 67ème jour
- * 5ème garçon décédé au 76ème jour

Aucun antécédent n'a été retrouvé dans la famille :

- mère 20 ans - BP
- père 25 ans - BP
- grands parents- BP

L'enquête étiologique fut donc négative.

Clinique :

- précocité du début (3ème et 4ème semaine)
- la toux quinteuse asphyxiante se terminant par un rejet de sécrétions glaireuses et visqueuses,
- syndrome purement respiratoire,
- l'évolution apyrétique dans tous les cas,
- l'apparition secondaire des signes physiques et radiologiques dix à quinze jours après le début des quintes - variabilité d'un jour à l'autre.
- l'absence de signes digestifs dans trois cas, une stéatorrhée importante chez un enfant (4ème semaine),
- la lenteur voir l'absence de prise de poids dans tous les cas,
- la pâleur des téguments malgré un nombre satisfaisant de globules rouges et un taux normal d'hémoglobine,
- le faciès douloureux de ces nouveaux-nés - nouveau-né malheureux et souffrant.

Pronostique :

- échec total du traitement par les antibiotiques et l'extrait pancréatique,
- pronostic fatal à brève échéance,

Dans notre observation personnelle n° 1, nous avons rapporté un cas de forme complète de mucoviscidose (signes pulmonaires - troubles digestifs - syndrome oedémateux - signes nutritionnels) à manifestations pulmonaires prédominantes. Le tableau clinique évocateur de mucoviscidose permet le diagnostic du vivant du malade par deux tests à la sueur positifs (95 mEq/l et 118 mEq/l de Cl) et l'absence de trypsine dans les selles.

La toux est apparue à la 3ème semaine de la vie sans ascension thermique concomitante et précédée par des oedèmes des cuisses et du bas ventre non expliqués par une cause cardiaque ou rénale. La radio du thorax était pathologique et montrait un foyer atelectasique du lobe moyen droit et un autre foyer au niveau du sommet droit.

Malgré la thérapeutique, la toux s'accroît, devient incessante et s'accompagne d'un tableau de détresse respiratoire. L'auscultation pulmonaire devient anormale avec présence de nombreux râles sous-crépitants dans les deux champs pulmonaires. Des radios successives montrent la disparition et la réapparition du foyer du sommet droit et à la période terminale un emphysème pulmonaire.

Au cours de l'évolution, la détresse respiratoire devient de plus en plus sévère, l'enfant finit par décéder après une série d'apnées.

L'examen anatomique confirme le diagnostic de mucoviscidose : sclérose très importante du pancréas et broncho-pneumonie suppurée.

LES TROUBLES DE VENTILATION

L'EMPHYSEME

L'emphysème diffus semble constituer le premier signe respiratoire pathologique de la mucoviscidose. Le syndrome toux-emphysème est particulièrement suggestif du diagnostic de mucoviscidose dans les trois premiers mois de la vie.

L'emphysème peut être pulmonaire, médiastinal ou sous-cutané. Il peut être d'importance modéré ou au contraire très important et généralisé d'emblée et alors rapidement évolutif. Il s'associe fréquemment à des zones d'atelectasie et d'infection pulmonaire.

L'emphysème pulmonaire semble constant et extrêmement précoce au cours de la mucoviscidose mais peut rester infra-clinique et de traduction alors uniquement radiologique. Pour l'objectiver, il faut examiner l'enfant avec un soin particulier : recherche d'une sonorité thoracique, comparaison des diamètres céphalique et xyphoïdien et surtout faire une étude radiologique très poussée, précise, statique et dynamique en appréciant le jeu diaphragmatique et la transparence du parenchyme lors des cris.

Il existe, par contre, des emphysèmes pulmonaires rapidement évolutifs. Il existe même des états de distension thoracique survenant uniquement chez le jeune nourrisson apparaissant du jour au lendemain évoquant cliniquement un phénomène de tamponnade extra-cardiaque. Ces états de distension thoracique aiguë peuvent céder en 2 ou 3 jours sous l'influence d'une thérapeutique par les corticoïdes.

Certains auteurs pensent qu'un traitement intensif pourrait réduire le nombre et la progression de l'emphysème alors que chez des enfants plus âgés un emphysème marqué régresse plus rarement. Enfin, chez le nourrisson des emphysèmes modérés sont susceptibles de régresser complètement.

NEUHAUSER signale deux types d'emphysème pulmonaire correspondant à deux stades différents de la maladie :

- au premier stade il existe différents degrés d'obstruction bronchique sans infection ; il en résulte un emphysème obstructif avec échanges gazeux pauvres, l'emphysème est de distribution assez irrégulière et une ou plusieurs zones d'atelectasie peuvent être associées.

- au deuxième stade, l'infection est surajoutée et il y a plusieurs zones de pneumonie péri-bronchique et plus tardivement si l'enfant survit à l'atteinte pulmonaire des broncheectasies, des abcès pulmonaires.

L'emphysème pulmonaire que l'on observe au cours de la mucoviscidose est dû à la constitution d'une soupape expiratoire. Sa grande fréquence chez le nourrisson s'explique parfaitement. En effet, en matière d'obstruction des voies aériennes, l'adulte possède une certaine marge de sécurité due au calibre suffisant des conduits aériens. Le nourrisson, par contre, subit l'influence défavorable de toute une série de conditions et de réactions particulières à cet âge de la vie. L'exiguité bronchique intervient au premier plan et l'on a pu montrer qu'il existe une relation entre le calibre et le débit. La mollesse de la charpente cartilagineuse facilite le collapsus bronchique expiratoire, l'imperfection de la mécanique ventilatoire et la réactivité si grande du système lymphatique péri-bronchique explique la possibilité d'emphysème obstructif généralisé chez le nourrisson atteint de mucoviscidose alors que l'adulte présente un emphysème localisé et sans grand retentissement respiratoire.

L'emphysème peut être médiastinal associé ou non à un emphysème sous-cutané ; c'est une éventualité qui semble relativement rare au cours de la mucoviscidose. Dans notre observation n° 3, l'emphysème médiastinal particulièrement important associé à un emphysème sous-cutané entraîna rapidement le décès de l'enfant dans un tableau de détresse respiratoire particulièrement aigu résistant à toute réanimation.

Quelques cas d'emphysème médiastinal sont rapportés dans la littérature :

DI SANT'AGNESE rapporte trois cas d'emphysème médiastinal et sous-cutané sur 293 cas de mucoviscidose étudiés. Dans les trois cas, l'emphysème eut un développement spontané et dans les trois cas ce fut l'expression d'une exacerbation de la maladie mais ne fut mortel que dans un cas.

KEATS en rapporte trois cas dont deux sont survenus très précocément à la 3ème et à la 5ème semaine de la vie respectivement.

REPESSE ne relève aucun cas d'emphysème médiastinal ou sous-cutané sur 83 cas de mucoviscidose.

La mucoviscidose apparaît donc comme une cause rare d'emphysème médiastinal par rapport à toutes les autres atteintes pulmonaires de l'enfant qui peuvent se compliquer aussi d'emphysème médiastinal, en particulier au cours de la miliaire pulmonaire, au cours de la coqueluche et de l'asthme infantile, la violence des quintes dans le premier cas et le bronchospasme chez l'autre en sont les facteurs déclenchants, au cours de toutes les atteintes virales de l'appareil respiratoire. Chez le nouveau-né, l'aspiration de liquide amniotique par respiration prématurée au cours d'un accouchement dystocique semble la cause principale. Parfois, l'emphysème médiastinal est dit idiopathique, aucune étiologie n'est retrouvée.

Le diagnostic clinique d'emphysème médiastinal peut être difficile, il constitue essentiellement un diagnostic radiologique.

Au point de vue clinique, l'emphysème médiastinal entraîne généralement un tableau de détresse respiratoire, l'examen clinique montre un éloignement des bruits du cœur et une sonorité précordiale.

En ce qui concerne l'examen radiologique, celui-ci doit être fait sous une incidence correcte. Le cliché de face peut être trompeur et il est indispensable d'avoir des clichés de profil et en oblique de préférence effectués en décubitus dorsal avec rayon horizontal.

Le mécanisme de formation d'emphysème médiastinal ou pneumomédiastin se fait par l'intermédiaire d'un emphysème interstitiel. La constitution de l'emphysème médiastinal s'effectue de la façon suivante :

- dans un premier temps, il se produit une rupture alvéolaire par l'intermédiaire d'un trouble de ventilation : emphysème obstructif.
- dans un deuxième temps, il y a déchirure d'alvéoles distendues par laquelle l'air chemine dans le tissu interstitiel.
- dans un troisième temps, cheminement de l'air le long des gaines vasculaires et en particulier le long des trajets veineux jusque dans le médiastin.

La collection gazeuse peut rester enkystée dans le médiastin antérieur ou fuser à distance dans le cou donnant naissance à un emphysème sous-cutané qui peut lui-même diffuser à toute la paroi thoracique.

2° - L'ATELECTASIE

DI SANT'AGNESE a précisé dès 1953 la possibilité d'apparition d'atelectasie lobaire associée ou non à un emphysème chez le nourrisson atteint de mucoviscidose.

Dans une série groupant 211 nourrissons atteints de maladie fibrokistique du pancréas étudiée entre 1939 et 1951 DI SANT'AGNESE retrouve dans 10,4% des cas une atelectasie de un ou plusieurs lobes. Il accorde non seulement une valeur diagnostique considérable à l'atelectasie mais aussi une valeur pronostique :

- il note un pourcentage de 37 % de décès dans les formes sans atelectasie et un pourcentage de 68 % dans les formes qui en comportaient.

Dans la majorité des cas, l'atelectasie lobaire inaugure le premier épisode pulmonaire et entraîne la mort rapidement. Dans les autres cas, elle inaugure une longue suite d'infection respiratoire et souvent représente une complication terminale.

Le début des symptômes pulmonaires s'est situé dans 15 cas sur 22 avant l'âge de 3 mois, dans 21 cas avant l'âge de 6 mois.

L'atelectasie lobaire a été constatée sur les clichés radiologiques dans 11 cas avant l'âge de 3 mois, dans 18 cas avant l'âge de 6 mois.

L'intervalle de temps écoulé entre le début de la toux et l'identification de l'atelectasie lobaire sur les clichés a été de moins de un mois dans 15 cas de moins de trois mois dans 18 cas.

Chez 13 enfants, le symptôme principal à l'hospitalisation était d'ordre respiratoire : détresse respiratoire et crises de cyanose dans cinq cas et seulement quatre enfants avaient des selles anormales : le diagnostic fut établi sur les examens biologiques (test à la sueur).

Quant au siège des lésions pulmonaires atelectasiques, dans aucun cas le poumon gauche n'était atteint. Par contre, dans 17 cas un seul lobe du poumon droit était touché. Dans 5 cas, plus d'un lobe était atteint, préférentiellement le lobe supérieur droit, ensuite le lobe moyen, le lobe inférieur n'était jamais atelectasié isolément.

L'atelectasie a persisté, inchangé pendant toute la phase grave de la maladie jusqu'au décès ou l'amélioration (14 cas). Dans 2 cas, l'atelectasie s'est déplacée d'un lobe à l'autre et dans 6 cas elle a disparu pour réapparaître au même niveau lobaire : cela peut s'expliquer par la constatation nécropsique : sur 11 malades, 2 présentaient des atelectasies organisées, cette absence d'organisation anatomique rend compte également de l'absence de parallélisme entre les constatations cliniques et anatomiques d'atelectasie dans certains cas.

15 enfants présentaient à l'hospitalisation des aspects broncho-pneumoniques proportionnels à la durée de la pneumopathie estimée d'après l'histoire clinique, 7 enfants qui présentaient de la toux et une atelectasie lobaire n'avaient aucun signe clinique et biologique caractérisant l'infection : pas de fièvre, ni leucocytose, ni accélération de la vitesse de sédimentation.

Nous relaterons en détail deux observations de DI SANT'AGNESE qui montrent bien la précession de l'atelectasie sur les signes infectieux. Dans ces deux observations la toux a précédé de plusieurs semaines le début rapide de la détresse respiratoire avec cyanose et dyspnée, puis après un intervalle généralement bref sont apparus les signes cliniques et biologiques d'infection jusque là absents et d'installation brutale, nous retrouvons alors l'évolution d'une obstruction bronchique grave avec détresse respiratoire compliquées par une infection grave.

Le cas 19 de la statistique de DI SANT'AGNESE relate l'observation d'une enfant hospitalisée à l'âge de 9 jours pour des vomissements qui restaient inexpliqués. Le 7ème jour après l'admission une toux commence à s'instaurer, avec une absence totale de signes infectieux : la température était normale, la VS non accélérée. Après 3 jours de toux, une détresse respiratoire et une cyanose importante apparaissent, l'enfant est placé sous tente à oxygène. La radio du thorax montre une atelectasie du lobe moyen droit et pas de foyer parenchymateux au niveau des deux poumons.

Les difficultés respiratoires de l'enfant s'intensifient ce qui fait suspecter un emphysème obstructif.

Ce n'est que seulement une semaine et demie après le début de la cyanose et de la détresse respiratoire que la température s'élève et que l'enfant présente les autres signes d'une infection aiguë. L'emphysème obstructif et les foyers broncho-pneumoniques sont alors évidents sur la radio du thorax. Environ quatre

semaines après le début des symptômes respiratoires la température revient à la normale, les difficultés respiratoires s'atténuent lentement, un traitement antibiotique (pénicilline, auréomycine, streptomycine) étant administré en permanence par voie générale et en inhalation. 3 cultures des sécrétions bronchiques isolèrent en 3 occasions du staphylocoque doré pathogène. Le diagnostic de mucoviscidose fut confirmé par l'absence de trypsine dans les selles.

L'observation n° 11 de DI SANT'AGNESE relate l'observation d'un enfant de 10 semaines hospitalisé pour toux et respiration sifflante ayant débuté à la sixième semaine de la vie.

Lors de son hospitalisation, l'enfant présentait un état de dénutrition grave et un tableau de détresse respiratoire. L'auscultation pulmonaire montrait l'existence de quelques râles sous crépitants au niveau de la base droite, à la percussion à ce niveau une zone tympanique était perçue, le diamètre antéro-postérieur du thorax était élargi. La radio du thorax montrait une atelectasie massive du lobe moyen droit, il n'existait pas d'image de foyers de broncho-pneumonie. La température normale et la V S non accéléré indiquaient l'absence d'une infection sévère.

Le diagnostic de mucoviscidose était d'emblée évoqué et un chiffre bas de trypsine dans les selles le confirmait.

Malgré l'oxygénothérapie continue et un traitement antibiotique, la détresse respiratoire s'aggrave. Les signes infectieux cliniques et biologiques apparaissent à la 7^{ème} semaine après le début de l'hospitalisation. Il n'y a pas de régression de l'atelectasie sur la radio du thorax et l'enfant décède. L'examen nécropsique confirme le diagnostic de mucoviscidose.

Dans l'immense majorité des cas de la série de DI SANT'AGNESE (21 cas sur 22) à l'hospitalisation ou au cours de l'évolution au niveau des lobes non collabés existait un emphysème. Il s'agissait d'un emphysème d'obstruction et non de compensation. Dans 16 cas, la détresse respiratoire, la cyanose avec déplacement du médiastin du côté opposé à l'atelectasie ont fait penser à une obstruction bronchique de type soupape.

DI SANT'AGNESE conclut en insistant sur la valeur diagnostique de l'atelectasie lobaire au cours de la 1^{ère} année de la vie : sur 48 cas d'atelectasie lobaire du nourrisson 10 concernaient une mucoviscidose certaine, 10 une mucoviscidose probable.

HENNEQUET souligne également la fréquence des phénomènes d'hypoventilation segmentaire et les considère comme une complication presque banale avant l'âge de 12 mois.

Sur 108 dossiers étudiés cet auteur relève leur survenue à un moment donné de l'évolution chez 45 malades : soit une fréquence de 41 %. L'atelectasie est beaucoup plus fréquente dans le tout jeune âge : sur les 45 cas précédents l'atelectasie a été observée dans 70 % des cas (32 malades) avant l'âge de six mois, dans 80 % avant l'âge de 12 mois et dans 9 cas seulement au delà de l'âge de un an.

La symptomatologie fonctionnelle qui accompagne la survenue d'une atelectasie est loin d'être toujours évocatrice : la plupart s'intègrent dans le cadre sémiologique d'une "poussée d'infection broncho-pulmonaire" plus ou moins sévère et seul l'examen radiologique systématique permet de découvrir l'existence d'une atelectasie sous jacente.

Quant au siège HENNEQUET retrouve en ce qui concerne la localisation des atelectasies les notions classiques : la prépondérance du poumon droit (70 %) et dans ce cas l'atteinte préférentielle du lobe moyen (57 %) et dans plus d'un quart des cas l'atteinte soit simultanée, soit successive de plusieurs lobes différents a été constaté.

La régression radiologique complète de l'atelectasie a été observée dans 66 % des cas alors que dans 34 % des cas la résolution fut nulle ou incomplète.

La réperméabilisation bronchique s'est opérée en moins de un mois dans 70 % des cas, dans 30 % des cas le délai fut de l'ordre de 2 à 4 mois.

Dans 12 cas, une régression spontanée des atelectasies, en dehors de tout traitement spécifique de la maladie fut constatée. Par contre 16 fois le processus atelectasique est apparu sous traitement chez les malades correctement soignés (aérosolthérapie subcontinue, kinésithérapie quotidienne) : ceci donne à penser que la survenue d'une atelectasie n'est que très partiellement écartée par la mise en route même précoce, du programme thérapeutique.

Comme DI SANT'AGNESE, HENNEQUET pense que la constitution d'une ou plusieurs atelectasies représente un facteur péjoratif, même si une réperméabilisation apparamment complète est obtenue.

HERMIER, GILLY et CHEVALLIER soulignent également la grande fréquence des atélectasies au cours de la mucoviscidose.

Sur 150 observations ils retiennent 46 malades (30 %) ayant présenté un ou plusieurs troubles de ventilation systématisée.

Les troubles de ventilation sont l'apanage du nourrisson.

- sur les 46 cas, l'atélectasie est apparue, ou du moins a été constatée avant l'âge de 1 an dans 39 cas,
- dans 32 cas, l'âge de survenue est connu avec précision,
 - * 6 cas avant l'âge de 1 mois,
 - * 14 cas entre 1 et 4 mois,
 - * 10 cas entre 4 et 8 mois,
 - * 12 cas entre 8 et 12 mois,
- Dans 14 cas l'âge de survenue est imprécis :
 - * dans 7 cas l'atélectasie a été constatée avant 1 an
 - * dans 7 cas l'atélectasie a été constatée après 1 an.

Dans aucun cas (sur plus de 200 malades) les auteurs n'ont vu apparaître une atélectasie après l'âge de 1 an.

Les atélectasies peuvent survenir malgré un traitement intensif, ce qui rejoint l'opinion d'HENNEQUET mais cela est relativement rare (7 cas seulement).

Les auteurs considèrent les atélectasies de la mucoviscidose comme des accidents graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital immédiat et de toute façon le pronostic à long terme.

9 fois l'atélectasie paraît avoir joué un rôle décisif dans la survenue du décès.

L'apparition d'une atélectasie nécessite dans tous les cas un traitement d'urgence car seules les atélectasies franchement et rapidement libérées sont des atélectasies récentes, datant de quelques jours. Les atélectasies datant de plus d'un mois sont très difficiles à libérer, elles ne font que s'atténuer progressivement et laissent des séquelles plus ou moins importantes.

EN CONCLUSION

- Les atélectasies sont fréquentes au cours de la mucoviscidose. Elles surviennent préférentiellement dans le 1er âge.
- La survenue d'une atélectasie a une valeur péjorative pour le pronostic :
 - * une atélectasie massive peut être une cause de mort subite
 - * elle précède le plus souvent un tableau de détresse respiratoire et une longue suite d'infections respiratoires,
 - * l'association avec un emphysème obstructif semble la règle
- Les deux lobes les plus souvent atteints sont le lobe supérieur et le lobe moyen droit.
- l'atélectasie régresse plus ou moins sous l'influence d'un traitement intensif.
- la reconnaissance d'une atélectasie nécessite un traitement d'urgence tant pour le pronostic immédiat que pour le pronostic à long terme afin de sauvegarder au maximum l'état anatomique du poumon.

Dans les observations personnelles n° 1 et 2 nous retrouvons les notions énumérées ci-dessus : la précession de la toux sur l'atélectasie mais après un intervalle bref de quelques jours seulement, l'apparition secondaire, des signes infectieux, l'association à un emphysème à la phase terminale de la maladie, l'atteinte élective du lobe moyen et du lobe supérieur droit dans l'observation n° 1, la régression incomplète sous l'effet de la thérapeutique.

3) Le pneumothorax spontané pur

Il représente un accident aigu pouvant survenir à tout moment de l'évolution.

C'est une éventualité relativement rare et la bibliographie à ce sujet est peu fournie.

C'est FANCONI en 1947 qui signale le premier cette curieuse complication le pneumothorax spontané de la maladie fibro-kystique du pancréas avec bronchectasies.

REPESSE retrouve trois cas de pneumothorax suffocant mortel dont deux paraissent liés à des ruptures d'abcès pulmonaires, complications d'une surinfection de la maladie.

DGER dans sa thèse relate l'observation d'un enfant décédé à l'âge de 4 mois, d'un pneumothorax spontané pur. Le début des troubles avait commencé le premier mois de la vie par une fièvre intermittente et par des troubles pulmonaires à type de dyspnée, cyanose et toux coqueluchoïde.

MOUSSALI dans sa thèse relate un cas de forme oedémateuse avec hypoprotidémie de mucoviscidose chez un nourrisson compliquée de pneumothorax ayant entraîné la mort à l'âge de 4 mois.

GRENIER, VILLANUEVA et CHICHE rapportent un cas de mucoviscidose ayant débuté par un pneumothorax spontané chez un nourrisson de 4 semaines. Nous relaterons rapidement cette observation.

"L'enfant TH... PATRICK est hospitalisé à l'âge de 4 semaines pour un syndrome asphyxique survenu au lendemain d'un petit accident dyspnéique à type de bradypnée.

A l'examen :

- l'enfant est pâle - hypotonique
- la température est normale
- une toux quinteuse, coqueluchoïde ainsi qu'une gêne respiratoire à type de bradypnée avec cornage et tirage s'installe
- diminution du murmure vésiculaire à droite
- à la radio du thorax atelectasie du lobe moyen

- NFS - 4 150 000 Gr.

31 000 G 8 avec 60 % de polynucléaires

Malgré le traitement par des antibiotiques et analeptiques la dyspnée s'aggrave avec toux, cyanose. Pas de température - l'hémithorax droit est immobile - la matité de la base a disparu, le murmure vésiculaire est aboli, la percussion du thorax révèle un tympanisme aigu.

Au total cliniquement tout évoque un pneumothorax pur unilatéral. La radio le confirme en montrant un décollement total du poumon droit.

La toux et la dyspnée s'aggravent - la cyanose persiste.

Le pneumothorax se résorbe en 12 jours.

La radio du thorax montre la disparition de l'atelectasie et l'existence d'images claires, arrondies, superposées multiples occupant la quasi totalité de la base droite.

Le test de SCHWACHMANN sur gélatine de film est réalisé et se montre positif.

Après 40 jours d'évolution l'enfant meurt d'insuffisance respiratoire et cardiaque.

La naissance de trois autres enfants allait apporter définitivement la conviction du diagnostic de mucoviscidose : ces trois autres enfants également atteints allaient décéder au cours du 1er mois de la vie : les deux premiers de troubles respiratoires, le troisième dans un tableau d'anasarque avec iléus méconial. Le test de la sueur pratiqué chez ces enfants montrait une concentration très élevée de cl à 105 mEq/l. Le test de la sueur également pratiqué chez les parents montrait une hyperconcentration sudorale en Nacl chez le père avec 85 mEq/l.

Les auteurs soulignent le mode de début relativement rare de mucoviscidose par un pneumothorax spontané. Ce qui est particulier à cette observation, outre le mode de début inhabituel, c'est l'évolution défavorable et mortelle malgré la régression du pneumothorax et la certitude diagnostic acquise rétrospectivement par la naissance de trois autres enfants également atteints.

Il semble que le mécanisme principal de pneumothorax spontané au cours de la mucoviscidose soit essentiellement celui de l'emphysème dit à "soupape". L'obstruction bronchiolique et bronchique par la substance mucoïde éosinophile réalise des zones de condensation ou d'emphysème. La formation d'une soupape par la muqueuse explique très bien le soufflage des alvéoles. La rupture d'une de ces alvéoles dilatée à l'excès lorsqu'elle se produit dans la plèvre détermine un pneumothorax spontané.

Le diagnostic différentiel est toujours difficile à faire :

- avec des kystes congénitaux à point de départ bronchique (maladie polykystique du poumon - malformation à point de départ bronchique) souvent associés aux dilatations des bronches.
- avec une malformation congénitale des alvéoles
- avec une hernie diaphragmatique.

En faveur du diagnostic de mucoviscidose on peut retenir les éléments suivants :

- l'allure coqueluchoïde, quinteuses et irréductible de la toux à un si jeune âge.
- un thorax rond en tonneau
- une saillie antérieure du sternum avec hyperclarté radiologique sous-jacente
- l'existence de certaines images radiologiques : images kystiques du poumon après la disparition du pneumothorax dans l'observation de GRENIER, VILLANUEVA et CHICHE. L'existence d'un processus bilatéral avec images hilifuges envahissant presque toute l'étendue du tissu pulmonaire
- et surtout l'étude de la fratrie et les examens biologiques (test de la sueur....)

En conclusion, la mucoviscidose peut entraîner chez le nourrisson des désordres pulmonaires à type de cavités bulleuses extrêmement variables d'un jour à l'autre. L'emphysème que l'on rencontre dans une mucoviscidose semble prendre dans les observations relatées ci-dessus des proportions peu communes et aboutit à des cas de pneumothorax spontané par rupture alvéolaire au niveau de la plèvre.

- Le staphylocoque doré pathogène est le germe le plus fréquent. Selon IACOCCA on le retrouverait dans l'expectoration ou le cavum dans 85 à 97 % des cas. Il faut de plus souligner que sur les staphylocoques isolés 30 % appartiennent à des souches résistantes aux principaux antibiotiques même avant tout début de traitement, que ces staphylocoques sont du type staphylocoque dit "hospitalier". Enfin, ces staphylocoques ne sont pas généralement des staphylocoques infectants pour l'entourage du malade.
- Le pseudomonas aérogénosa (bacille pyocyanique) est également retrouvé avec une grande fréquence prélèvements positifs dans 35 à 90 % des cas pour IACOCCA. R.G. DUGGETT a aussi attiré l'attention sur la fréquence de ce germe qui appartient d'ailleurs à une variété particulière dite "muqueuse", variété exceptionnelle en dehors de la mucoviscidose. La fréquence relative de cette variété muqueuse serait parallèle à la gravité des lésions bronchiques.
- On peut rencontrer de nombreux autres germes : Hémophilus influenzae, pneumocoque, streptocoque, colibacille, protéus, voire même des levures mais leur présence est beaucoup moins fréquente.

De l'infection respiratoire il faut retenir :

- son extrême précocité

* dans 80 % des cas les manifestations respiratoires débutent au cours du premier semestre de la vie : on peut supposer l'existence dès ce stade d'un facteur infectieux comme en témoignent les signes cliniques, l'examen des sécrétions bronchiques.

- son caractère quasi-inéluctable

- son évolution subaiguë ou chronique

Entre les poussées évolutives les signes fonctionnels persistent presque toujours à minima ainsi que les signes biologiques et radiologiques ce qui plaident en faveur de la permanence du processus infectieux qui s'exagère brusquement lors d'influences diverses. Chaque poussée infectieuse aggra-

vant l'état pulmonaire.

- Le caractère exceptionnellement néotatistique

Chez ces enfants infectés en permanence les observations de septicémies à staphylocoques ou à pyocyaniques sont paradoxalement exceptionnelles.

- La résistance remarquable de la flore pathogène bronchique aux

traitements antibiotiques. Il est très difficile d'enrayer l'infection par les antibiotiques. Selon EICHENWALD après 30 jours d'un traitement antibiotique à large spectre auquel la flore bronchique est sensible in vitro au départ le pourcentage de porteurs de germes est sensiblement le même alors que la même expérience chez des asthmatiques amène une réduction très importante de l'effectif des sujets infectés.

- Le caractère non spécifique des germes incriminés

* Les staphylocoques dorés isolés de l'expectoration n'ont pas de caractère particulier et ils sont peu infectants pour le voisinage, ils ne sont pas généralement d'emblée résistants aux antibiotiques.

* Seule la variété "muqueuse" du bacille pyocyanique pourrait selon DOGGETT faire figure d'agent spécifique mais cette variété est relativement rare et elle serait plutôt l'apanage des formes graves ou avancées.

La ténacité de l'infection et les difficultés de son traitement reçoivent beaucoup plus leur explication au niveau des lésions qui l'entretiennent et les difficultés de drainage qu'à des caractéristiques proprement bactériologiques. Ce qui résiste aux germes ce ne sont pas les germes mais les lésions anatomiques.

L'infection respiratoire d'abord localisée aux grosses bronches, gagne progressivement les bronchioles. Le premier épisode aigu avec fièvre, symptomatologie générale et pulmonaire d'intensité variable peut affecter parfois le tableau d'une broncho-pneumonie sévère. La mort est possible au cours de ce premier épisode infectieux. Si l'enfant survit à ce premier épisode infectieux ce qui est habituellement le cas depuis l'antibiothérapie, l'évolution est marquée par une succession

d'obstructions bronchiques et d'infection bronchopulmonaire souvent de plus en plus graves. Entre les poussées infectieuses les signes infectieux ne disparaissent jamais complètement. La courbe thermique est irrégulière la toux et la dyspnée persistent, l'expectoration spontanée ou provoquée est visqueuse ou purulente. La radio du thorax montre des images de broncho-pneumonie chronique : image micro ou macronodulaires en flocons de neige, images de densification en nids d'abeille, en mies de pain pouvant poser des problèmes de diagnostic entre troubles de ventilation et abcès.

L'infection pulmonaire est constante au cours de l'évolution comme l'atteste les observations que nous avons déjà rapportées.

L'observation suivante de LESTRADE est particulièrement démonstrative de l'importance des facteurs infectieux au cours de la maladie et elle signale la possibilité d'une broncho-pneumonie aiguë d'apparence primitive venant révéler la maladie dans le tout jeune âge.

L'enfant B... est hospitalisée pour une broncho-pneumonie aiguë apparemment primitive avec diarrhée cholériforme. Il s'agit d'un enfant hypotrophique de deux mois et demi (4,600 kg). La mère ignore le poids de naissance et la courbe de poids de l'enfant. L'alimentation de l'enfant semble normale et depuis la naissance il n'existe aucun symptôme anormal. Aucun antécédent héréditaire et collatéral intéressant.

Lors de l'hospitalisation, l'état de l'enfant est grave : dyspnéique, cyanosé, hyperthermique, sans cesse agité par une toux moniliforme, il présente à l'auscultation des signes diffus indiquant l'existence de foyers multiples, sans traduction radiologique en outre il existe un syndrome de déshydratation, lié à une diarrhée profuse aqueuse, sans vomissements associés.

Un traitement antibiotique est institué avec une oxygénothérapie continue. L'amélioration des troubles pulmonaires et digestifs est très rapide. L'enfant quitte l'hôpital 15 jours après avec une courbe de poids satisfaisante (4,745 kg).

L'enfant est hospitalisé une 2ème fois, un mois et demi après, n'ayant présenté pendant cette période intercalaire aucun symptôme anormal : il s'agit cette fois d'une pneumopathie aiguë plus tardive que la première : signes fonctionnels, dyspnée et cyanose moins intenses. A l'auscultation signes moins diffus

avec un foyer fixe de râles bulleux à la base droite qui persistera pendant toute l'évolution, pas de signes digestifs mais cependant l'état général est grave avec une température élevée (40°) et un amaigrissement récent et rapide.

La radio du thorax montre un semi de taches micro-nodulaires à la partie supérieure du champ pulmonaire droit. Hyperleucocytose (21 400 G 8) sans anémie. Cuti réaction négative.

Un traitement antibiotique est institué (pénicilline, adiazine) les signes fonctionnels s'améliorent rapidement. La température baisse. Le poids remonte rapidement. Les signes radiologiques semblent s'effacer progressivement. L'enfant ne présente aucun trouble digestif et boit bien ses biberons, cependant il persiste une toux sèche, moniliforme avec un foyer de râles bulleux à la base droite sans traduction radiologique mais surtout la courbe du poids est irrégulière, coupée de brusques chutes pondérales que rien n'explique.

Quelques jours plus tard survient une nouvelle poussée fébrile accompagnée d'une brusque chute pondérale qui fait penser à une oto-antrite latente malgré l'aspect normal des tympans.

Les jours suivants l'enfant continue à perdre du poids sans autre symptôme qu'une toux sèche, moniliforme avec un foyer de râles fins à la base droite sans modifications radiologiques et cette hyperleucocytose. Puis, brusquement la température s'élève à 40 °, l'enfant est extrêmement dyspnéique son état général s'altère rapidement sans qu'il présente le moindre signe digestif. A l'auscultation il existe des signes diffus traduisant des foyers multiples. Anémie marquée avec hyperleucocytose à 28 000 GB. Le LCR est normal. Au bout de 3 jours l'enfant meurt dans le collapsus malgré l'oxygénothérapie intensive continue et la pénicillinothérapie.

L'examen nécropsique permet d'affirmer le diagnostic de mucoviscidose sur les lésions histologiques du pancréas, l'examen des poumons montre l'existence de bronchectasies cylindriques développées au niveau des deux lobes inférieurs avec micro-abcès pulmonaires.

Ainsi ce nourrisson a présenté pendant une période de 4 mois:

- 3 épisodes pulmonaires aigus à type bronchopneumonique dont le dernier fut fatal, entre ces 3 épisodes la persistance d'une symptomatologie fonctionnelle, la toux moniliforme, signent la persistance d'un processus pulmonaire non traduisible radiologiquement.

En dehors des pneumonies ou broncho-pneumonies aiguës bactériennes on peut observer au cours de la mucoviscidose des pneumonies ou broncho-pneumonies virales.

Il faut signaler le facteur particulièrement aggravant sur les lésions pulmonaires du virus de la rubéole.

La pneumonie à cellules géantes avec inclusion intra-nucléaire d'origine virale décrite par ADAMS qui touche la première enfance peut être observée au cours de la mucoviscidose comme chez tous les nourrissons fragiles ou atteints de maladies graves (hémopathies malignes).

D'autres manifestations infectieuses qu'une broncho-pneumonie aiguë peuvent venir révéler une mucoviscidose :

- Une staphylococcie pleuro-pulmonaire en apparence primitive peut être la première manifestation de la maladie (dans 5% des cas), elle n'est observée électivement que dans les premiers mois de la vie et n'entraîne pas toujours une évolution fatale. Il faut donc rappeler la nécessité d'effectuer un test à la sueur en présence d'un nourrisson atteint d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire.
- d'autres complications infectieuses qu'elles soient initiales ou apparaissent au cours de l'évolution sont possibles : pleurésie purulente, pyopneumothorax généralement staphylococcique.

LES CAUSES DE MORT SUBITE

1°) - Mort subite en asphyxie

C'est un accident de la mucoviscidose du 1er âge expliqué par le blocage brusque de la trachée par des quantités abondantes de sécrétions bronchiques épaisses, tenaces. Cette suffocation est facilitée par la débilité, le très jeune âge.

DI SANT'AGNESE a observé cette évolution fatale dans plusieurs cas de mucoviscidose néo-natale.

REPESSE rapporte 6 observations de mort subite par asphyxie : mort subite survenue à l'occasion d'un vomissement ou du rejet dans des efforts de toux d'une quantité importante de sécrétions bronchiques obstruant les voies respiratoires supérieures (l'enfant le plus jeune était âgé de 19 jours).

2°) Accidents métaboliques aigus :

Toute détresse respiratoire entraîne rapidement de grosses perturbations de l'équilibre acide-base.

Les accidents métaboliques aigus les plus fréquents sont l'acidose respiratoire et l'acidose métabolique. Des cas d'alcalose métabolique ont pu être observés. Les accidents d'alcalose gazeuse sont, par contre, plus rares.

Au cours des poussées sévères de la maladie respiratoire, les enfants peuvent présenter des apnées brutales, dramatiques, avec pâleur et hypotonie qui peuvent être spontanément réversibles ou, au contraire, entraîner une mort subite en dehors d'un vomissement ou d'un accès marqué de toux. L'anoxie et l'acidose gazeuse semblent responsables de ces morts subites.

L'anoxie à elle seule peut expliquer la mort subite mais la dépression centrale qui l'accompagne, en diminuant la ventilation pulmonaire aggrave l'acidose respiratoire, un certain nombre de conditions se trouve réunies pour créer une acidose gazeuse : diminution de la ventilation pulmonaire, obstacle au cheminement des gaz (obstruction bronchique), obstacle à la diffusion des gaz (foyers de condensation, de broncho-pneumonie, emphysème). Tous ces phénomènes s'associent pour diminuer la pression partielle en O₂ des gaz du sang (anoxie), tandis que la pression partielle en CO₂ s'élève au point de perturber

le rapport bicarbonate/acide carbonique ainsi que le PH sanguin (acidose gazeuse décompensée).

Une acidose métabolique peut aussi se rencontrer lors de ces accidents métaboliques mais alors par d'autres facteurs différents des facteurs créant une acidose respiratoire : généralement par la perte de bases au cours d'un épisode digestif (diarrhée) ou lors de la rétention d'acides, lors des états de jeûne et de souffrance cellulaire diffuse.

LES ACCIDENTS CARDIAQUES

Le coeur pulmonaire chronique est une complication tardive de la forme respiratoire et elle n'est guère observée chez le nourrisson, les épisodes de défaillance du ventricule droit ne surviennent, en effet, qu'au stade ultime d'une aggravation pulmonaire profonde et durable.

Par contre, le coeur pulmonaire aigu peut survenir très précocement et fréquemment au cours des crises d'obstruction aiguë et grave, accompagnant une atelectasie massive ou des états d'emphysème aigu ou au cours d'épisodes pulmonaires aigus. Les signes cliniques et radiologiques sont ceux de l'insuffisance cardiaque aiguë. Si le nourrisson survit et bénéficie d'un traitement antibiotique efficace, le coeur reprendra ses dimensions normales mais la digitaline est sans action sur le coeur pulmonaire aigu de la mucoviscidose.

REPESSE retrouve 2 cas soit 15 % de sa statistique d'insuffisance cardiaque d'allure aiguë accompagnant les manifestations respiratoires terminales. NADAS retrouve dans 45 cas de fibrose kystique du pancréas 8 cas de coeur pulmonaire aigu et VELASCO sur 60 cas de fibrose kystique du pancréas 19 cas de coeur pulmonaire aigu.

Les nécroses myocardiques représentent une complication rare. Le 1er cas de nécrose myocardique au cours d'une mucoviscidose fut signalé par WISSLER et ZOLLINGER en 1945. C'est une complication atteignant des enfants très jeunes, surtout avant l'âge de 1 an. Ces malades peuvent présenter une forme typique de mucoviscidose avec manifestations pulmonaires et digestives prédominantes ou parfois un tableau clinique d'hypotrophie avec oedème et hypoprotéinémie. Parfois, ces enfants sont sans antécédents particuliers et présentent une insuffisance cardiorespiratoire évoluant en peu de jours vers la mort d'un seul tenant. On doit redouter cette évolution au cours de la mucoviscidose quant brusquement, et sans aggravation pulmonaire parallèle, l'enfant présente de la pâleur, une polypnée toujours très marquée, un gros foie, une légère cyanose, une oligurie et parfois quelques oedèmes associés à un gros coeur radiologique.

A l'examen anatomo-pathologique, la nécrose myocardique se présente sous la forme de plages, le plus souvent étoilées de sclérose jeune, cellulaire, parfois hyaline. Dans quelques cas, elle est plus intense et faite de la confluence de plusieurs foyers ou faite de bandes et de plages volumineuses. Sa

distribution non systématisée et son siège varié mais à prédominance intramurale sont assez caractéristiques.

La localisation est dans tous les cas autour du ventricule gauche et dans le septum intra-ventriculaire et plus discrètement au niveau de la paroi ventriculaire droite.

Ces lésions myocardiques sont mal expliquées dans leur mécanisme.

- Certains auteurs pensent que ces lésions myocardiques sont en rapport avec l'anoxie (mais des lésions myocardiques peuvent se voir au cours de la mucoviscidose en dehors de toute atteinte pulmonaire majeure).
- Pour d'autres auteurs, les lésions myocardiques seraient en rapport avec des accidents thérapeutiques et en particulier avec l'utilisation de trypsine.
- On a suggéré la possibilité d'hypokaliémie à l'origine de ces lésions myocardiques.
- Enfin, on a pensé que des carences multiples pouvaient être à l'origine de cette fibrose myocardique et en particulier carence en vitamine E.

Les nécroses myocardiques malgré leur rareté représentent la principale cause de décès extra-pulmonaire de la mucoviscidose dans les trois premiers mois de la vie.

La maladie fibro-kystique du pancréas constitue une cause supplémentaire mais rare de défaillance cardiaque aiguë du nourrisson.



LES ELEMENTS DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic de mucoviscidose repose outre les signes cliniques déjà décrits sur :

- 1°) - l'association avec certaines formes cliniques et nous décrirons successivement les formes digestives, oedémateuses, hépatiques et nutritionnelles.
- 2°) - les signes radiologiques.
- 3°) - les signes biologiques.
- 4°) - la recherche d'antécédents familiaux de la maladie.

Parfois le diagnostic ne peut être affirmé qu'à l'examen anatomopathologique sur les lésions histologiques du pancréas.

Nous envisagerons successivement les différents éléments du diagnostic positif.

LES FORMES DIGESTIVES

L'iléus méconial est la manifestation néo-natale la plus fréquente de la mucoviscidose. L'iléus méconial représente une manifestation grave puisque la mortalité opératoire oscille entre 30 et 40 % (HILL) et 56 % (SANTULLI) dans les centres chirurgicaux les mieux équipés.

La majorité des survivants sont emportés par les complications secondaires pulmonaires de la maladie, ce sont elles qui conditionnent alors le pronostic comme dans les autres formes de la mucoviscidose. Ainsi, dans la statistique de SANTULLI relatant les résultats à distance de 50 observations d'iléus méconial. Parmi les 16 décès secondaires, 12 ont été provoqués par des complications pulmonaires. Lorsque le transit est donc rétabli, ce ne sont plus des accidents obstructifs qui assombrissent le pronostic. Cependant, certains auteurs anglo-saxons ont décrit un syndrome d'obstruction intestinale retardé ou "Méconium iléus équivalent" lié à la mucoviscidose. Il s'agit d'une obstruction progressive par un contenu intestinal anormalement épais et poisseux généralement liée à la négligence de précautions diététiques et à l'insuffisance ou à l'irrégularité du traitement par extraits pancréatiques.

Les autres troubles digestifs peuvent exister dès la naissance ou apparaître plus tardivement.

Ces troubles digestifs passent souvent au second plan et c'est l'examen systématique qui permet de retrouver la notion de selles fréquentes (3 à 4 par jour) abondantes, mal digérées, luisantes, visqueuses et surtout d'odeur fétide. Les modifications des selles ne sont pas constantes.

Les troubles fonctionnels du pancréas ne s'extériorisent que dans 80 % des cas mais anatomiquement les lésions pancréatiques sont constantes. Ainsi, pour REPESSE les modifications des selles ne seraient retrouvées que dans 80 % des cas au cours du premier mois de la vie.

Associés aux anomalies des selles, on peut retrouver :

- des vomissements,
- une boulimie ou au contraire une anorexie,
- une courbe de poids irrégulière,
- un ballonnement abdominal,
- des épisodes de déshydratation,

Dans les formes pulmonaires précoces de la mucoviscidose où les signes respiratoires occupent le devant de la scène clinique les troubles digestifs peuvent passer inaperçus ; ils peuvent même être totalement absents, ce qui rend difficile, voire impossible le diagnostic si l'on ne recherche systématiquement les stigmates biologiques de la maladie devant des troubles respiratoires en apparence isolés dans la première enfance.

LES FORMES OEDEMEUSES

Ce sont des formes précoces de la maladie. Les oedèmes apparaissent entre le 1er et le 3ème mois de la vie en général.

Les signes pulmonaires apparaissent conjointement ou secondairement, ils font toujours figure de complication.

Ainsi, MOUSSALI dans sa thèse relate "un cas de forme oedémateuse avec hypoprotidémie de mucoviscidose" chez un nourrisson compliquée secondairement d'un pneumothorax ayant entraîné la mort.

Cl. LAUNAY, H. THIRIEZ, A. LACROIX et C. LAFAIX présentent l'observation d'un enfant d'un mois et demi mort dans un tableau de défaillance respiratoire aiguë et irréversible ayant présenté un début trompeur à type d'anémie avec hypoprotidémie.

Les oedèmes souvent associés à une hypoprotidémie et à une anémie constituent une triade symptomatique permettant d'individualiser une forme spéciale de la maladie.

Les oedèmes

- sont blancs, mous, indolores, généralisés. Ils infiltrèrent la totalité des téguments, prédominant aux membres inférieurs donnant à la face souvent un aspect bouffi, succulent.
- en règles modérées.
- ils prennent parfois le caractère d'un sclérème comme dans notre observation n° 2.
- l'étude étiologique permet d'éliminer facilement une origine rénale, cardiaque ou hépatique.

L'hypoprotidémie

- éventualité rare retrouvée dans 12 % des cas dans la statistique de REPESE.

Le recueil de 7 observations dans la littérature mondiale traitant des formes oedémateuses de la mucoviscidose montre un chiffre de protides totaux compris entre 55 et 32 g/l avec une majorité des résultats voisins de 45 g/l, donc abaissement toujours modéré. Le taux normal étant de 55 à 60 g/l pour des nourrissons de 2 à 3 mois.

Avec abaissement à peu près constant des albumines, leur taux étant de 20 à 32 g/l (taux normal 35 à 40 g/l).

Le taux des globulines est plus variable compris entre 16 et 29 g/l (taux normal 20 g/l).

L'hypoprotidémie est habituellement résistante au traitement (protides alimentaires) mais aussi perfusion d'albumines sans que cela modifie notablement le chiffre des protides sanguins.

L'anémie

Est à peu près constante et franche, autour de 3 millions.

Cette triade symptomatique apparaît généralement comme isolée ou du moins inexpliquée par les autres éléments du tableau clinique. Ces malades se présentent comme atteints d'hypoprotidémie essentielle mais il existe souvent un groupement de signes évocateurs :

- les signes pulmonaires,
- un petit poids de naissance,
- surtout, l'hypotrophie ; ces enfants dépassant à peine leur poids de naissance à l'âge de deux mois,
- les troubles digestifs,
- l'étude des antécédents familiaux,

L'évolution est gravissante, rapidement mortelle, émaillée par des accidents d'infection pulmonaire résistant aux antibiotiques.

La gravité de la maladie dans ces formes paraît confirmer par l'importance de la sclérose jeune du pancréas à l'autopsie.

Un dernier point est à signaler au sujet des formes oedémateuses de la mucoviscidose ; c'est la possibilité d'un taux bas, normal d'électrolytes sudoraux. MOUSSALI rapporte un cas de mucoviscidose à forme oedémateuse où un test à la sueur pratiqué en pleine période oedémateuse était à la limite supérieure de la normale, un autre test à la sueur pratiqué en dehors d'une période d'oedèmes montrait une concentration d'électrolytes sudoraux à 85 mEq/l. Peut-on envisager qu'une natrémie basse puisse entraîner une chute du taux d'électrolytes sudoraux ?

Dans l'observation n° 2 que nous avons relaté la concentration en électrolytes sudoraux était normal avec 34 mEq de Cl/l, ce qui fit écarter prématurément le diagnostic de mucoviscidose. Deux hypothèses peuvent expliquer ce taux bas d'électrolytes sudoraux, soit l'existence d'oedèmes que présentait ce nourrisson mais la natrémie était normale, soit une erreur de technique dans le recueil ou le dosage des électrolytes de la sueur. En l'absence d'un deuxième test à la sueur, il est difficile de trancher entre ces deux hypothèses.

LES FORMES HEPATIQUES

C'est vers l'âge de 3 et même de 5 ans que peut s'extérioriser une complication très particulière de la mucoviscidose : cirrhose biliaire focale avec concrétions acidophiles à laquelle succède la cirrhose multi-lobulaire.

Une cirrhose peut cependant exister très précocement :

GILLY, HERMIER, RAVEAU rapportent deux cas de cirrhose hépatique chez des nourrissons décédés de manifestations pulmonaires et révélés seulement par l'anatomo-pathologie.

FONTAN décrit une forme hépatique précoce de mucoviscidose, le tableau clinique était celui d'une cirrhose à début néo-natal avec ictère cholestatique et hypertension portale. Les signes cliniques et biologiques d'insuffisance hépato-cellulaire ont entraîné la mort au 37ème jour de la vie. L'image histologique du foie était celle d'une fibrose dense et diffuse avec rétention biliaire. La découverte d'un aspect caractéristique du pancréas permet d'incriminer la mucoviscidose dans le déterminisme des lésions hépatiques.

La cholestase peut donc aboutir à un syndrome d'ictère de type obstructif de précocité variable.

Une hépatomégalie retrouvée au cours d'une mucoviscidose peut être en rapport outre une cirrhose :

- avec une stéatose massive qui peut entraîner une hépatomégalie de constitution assez rapide qui chez un enfant fébrile à l'état général plus ou moins altéré peut réaliser un "gros foie pseudo-tumoral",
- avec un coeur pulmonaire aigu ou chronique : l'hépatomégalie est douloureuse et s'accompagne d'un reflux hépatojugulaire.

LES FORMES NUTRITIONNELLES

Les signes nutritionnels de la maladie sont sous la dépendance des signes pulmonaires et digestifs ; l'état nutritionnel semble d'ailleurs beaucoup plus dépendant de l'état pulmonaire que de l'état digestif. Les poussées d'obstruction et d'infection pulmonaire s'accompagnent constamment d'une chute de la courbe de poids, d'un état de dénutrition inquiétant s'expliquant par les

difficultés d'alimentation lors de la toux et de la dyspnée. Entre les poussées lorsque l'amélioration pulmonaire est sensible la situation nutritionnelle s'améliore.

Exceptionnellement, les signes pulmonaires et digestifs peuvent manquer au tout début de la maladie, l'hypotrophie apparaît alors sans cause. Ainsi, BERNHEIM a pu décrire la forme athrepsique pure de la mucoviscidose. Le test de la sueur a un grand intérêt dans ces états de dénutrition du très jeune enfant dont la cause n'est pas évidente. L'anomalie sudorale permet ainsi de rattacher à leur véritable origine certains décès de nourrissons en bas âge surtout s'ils se répètent dans la même famille.

BOYER P.H. a pu montrer par ailleurs que le poids moyen à la naissance des enfants atteints de fibrose kystique du pancréas est inférieur de 300g. environ par rapport au poids moyen de sujets témoins.

LES MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES PULMONAIRES

La sémiologie radiologique est considérée par la plupart des auteurs comme polymorphe et sans originalité. Il est vrai qu'elle est très variable d'un caractère à l'autre et sans caractère pathognomonique. Cependant, pour d'autres auteurs on peut isoler certains syndromes radiologiques comme relativement caractéristiques de la mucoviscidose.

Pour le Genissel et Gilly la sémiologie radiologique est dominée par un syndrome qui se retrouve à tous les degrés divers et qui constitue la toile de fond c'est le syndrome emphysème observé dans les 62 cas de leur série.

- dans 43 cas emphysème évident
- dans 19 cas emphysème majeur
- seule manifestation radiologique dans 20 cas.

MICHEL souligne la prédominance quasi constante des troubles respiratoires de ventilation au début de la maladie avec intrication aux signes infectieux à une période plus avancée.

L'examen scopique, lorsqu'il est possible montre des modifications statodynamiques et de transparence du thorax : expansion thoracique très en dessous de la moyenne, opacités hilifuges bilatérales le long des axes bronchiques ainsi qu'un bombement thoracique antérieur rétro-sternal, opacité systématisée possible au niveau du lobe moyen - densification discrète des axes broncho-vasculaires des deux côtés.

Des radiographies de face et de profil standards d'excellente qualité prises en inspiration permettent de visualiser les principales images observées au cours de la mucoviscidose.

Les clichés de face au tout début de la maladie montrent des signes variables :

- tantôt aisément identifiables,
 - * opacité systématisée d'un lobe ou d'une zone
 - * atélectasie lobaire ou segmentaire
 - * opacités plus floues multiples et bilatérales

- tantôt plus difficilement décelables

- * simple accentuation de la trame broncho-vasculaire péri-hilaire
- * surtout emphysème généralisé ou localisé pour lequel un cliché de profil objective bien mieux le trouble respiratoire montrant un bombement thoracique antérieur avec hyperclarté emphysémateuse augmentant la transparence et la surface du triangle clair rétro-sternal antéro-supérieur. Le triangle postéro-inférieur est presque toujours agrandi de plus les coupoles phréniques ont perdu leur courbure et se montrent plates et peu mobiles.

Un emphysème aussi précoce doit faire évoquer immédiatement l'hypothèse d'une mucoviscidose et faire pratiquer les tests biologiques (test à la sueur) surtout s'il est observé dès la naissance et dans une famille où d'autres enfants ont déjà été frappés par la maladie.

Un traitement antibiotique précoce et prolongé peut seul éviter les accidents pulmonaires infectieux trop souvent mortels même s'il s'agit d'une forme à évolution lente.

A un stade plus avancé de l'évolution, on peut noter :

- une hypertransparence des plages par emphysème
- une majoration des ombres hilaires
- des adénopathies
- des opacités linéaires hilifuges assez denses à prédominance sous-hilaire droite.

De façon épisodique ou durable :

- des images d'atelectasie lobaire ou zonaire
- des zones d'hyperclarté plus ou moins systématisées

Ces images traduisent des troubles mécaniques de la ventilation zonaire ou lobaire associés à des phénomènes infectieux.

Ces opacités atelectasiques sans adénopathies satellites chez un enfant présentant un syndrome d'emphysème rebelle prennent un caractère évocateur et imposent également un test à la sueur.

On peut aussi observer des images de pneumopathies intercurrentes, de staphylococcie pleuro-pulmonaire, d'abcès, et plus rarement des images de pneumothorax en dehors de toute staphylococcie pulmonaire.

A un stade encore plus avancé le syndrome radiologique devient plus complexe :

- densification et majoration des ombres hilaires, aspect touffu et prolongées latéralement et vers les bases par des opacités linéaires ou réticulaires qui s'amenuisent du centre vers la périphérie. Leur densité est accrue du fait du fond d'hypertransparence des plages.
- opacités broncho-pulmonaires, nodulaires, disséminées, non confluentes.

A la période terminale des signes radiologiques de coeur pulmonaire aigu avec dilatation cavitaire et stase basale peuvent s'observer.

Enfin, l'image radiologique est utile pour suivre l'évolution du syndrome respiratoire, celle-ci d'ailleurs n'obéit à aucune systématisation. Il y a une succession de poussées évolutives entrecoupées de rémissions partielles. L'amélioration clinique et la régression des signes infectieux se traduisent sinon par une disparition des images parenchymateuses par une amélioration des images radiologiques en effet, il n'y a pas de superposition absolue entre l'état clinique et l'état radiologique : les rémissions n'effacent jamais complètement le tableau caractéristique de l'emphysème, qui domine la sémiologie radiologique, il persiste également fréquemment une légère accentuation de la trame péri-hilaire. Par contre, lors des poussées, les signes radiologiques réapparaissent presque constamment dans toute leur intensité.

En conclusion, si la radiologie n'apporte pas d'argument absolu en faveur du diagnostic de mucoviscidose dans ses manifestations pulmonaires, elle peut apporter une forte présomption en faveur du diagnostic, elle permet de suivre plus ou moins l'évolution et apporte une indication relative sur le pronostic de l'affection.

LES SIGNES BIOLOGIQUES

Le test à la sueur permet un diagnostic fidèle et simple de la maladie. C'est DARLING et DI SANT'AGNESE qui ont montré en 1953 que les sujets atteints de mucoviscidose avaient une concentration en NaCl dans la sueur beaucoup plus élevée que des sujets témoins.

Le principe en est la mesure de la concentration en électrolytes (du chlore surtout pour des raisons pratiques, du sodium et plus accessoirement du potassium).

Nous ne délivrerons pas les techniques de recueil de la sueur ; disons seulement qu'il existe deux grandes méthodes :

1) les méthodes quantitatives permettant un dosage précis

- Recueil de la sueur globale

la sudation étant stimulée par des procédés physiques

- Recueil de la sueur locale ou procédé de la "compresse"

son principe consiste à recueillir la sueur émise sur une surface localisée des téguments (front, abdomen, thorax, avant-bras...) sur un papier filtre ou sur une compresse de gaze déchlorurée.

- la stimulation de la sudation est obtenue par plusieurs procédés :

* méthodes physiques

* méthodes chimiques

2) les méthodes qualitatives

- méthode des empreintes (sudotest). Ces méthodes qualitatives sont uniquement des méthodes de dépistage exposant à de nombreuses causes d'erreur par excès ou par défaut.

Pour DI SANT'AGNESE, le taux de Cl dans la sueur de l'enfant normal est compris entre 4 et 60 mEq / l les chiffres pathologiques se situeraient entre 50 et 160 mEq / l.

Pour HENNEQUET, une concentration sudorale en Cl supérieure à 90mEq/l est pathognomonique de la mucoviscidose entre 50 et 80 mEq/l c'est la zone d'incertitude.

Mais la teneur normale en cl est variable avec l'âge.

- Le taux de cl dans la sueur est un peu plus élevé dans le courant du 1er mois de la vie, un peu moins ensuite.
- entre 0 et 15 jours, la moyenne est de 34,3 mEq/l.
- entre 15 et 30 jours, de 41 mEq/l.
- elle est ensuite d'environ 25 mEq/l et ceci pendant toute l'enfance.

De plus, de très nombreux facteurs peuvent faire varier cette teneur dans des proportions considérables.

1) Les fautes techniques

2) Certains états pathologiques

- l'insuffisance surrénale qui s'accompagne d'une excrétion chlorurée et sodique accrue.
- l'hyperplasie congénitale des surrénales.
- le diabète insipide néphrogénique
- le myxoedème
- l'hypersudation récente
- une déshydratation avec hyperélectrolytémie
- l'insuffisance respiratoire sévère.

3) Surtout le rôle de l'âge

Le test à la sueur peut être en défaut au cours des deux ou trois premiers mois de la vie.

- soit par difficulté d'interprétation du test à la sueur chez le nouveau-né. Le taux de cl sudoral étant plus élevé dans les premiers jours de la vie que chez le nourrisson.
- mais aussi par des résultats avec des chiffres bas qui peuvent s'observer chez les enfants atteints de mucoviscidose.
- 1 cas sur 150 mucoviscidoses a un test à la sueur normale pour DI SANT'AGNESE.
- 2 % des mucoviscidoses ont un test à la sueur normal pour SCHWACHMAN.

L'observation suivante de R. GILLY, M. HERMIER et J. RAVEAU est particulièrement démonstrative de ce fait :

"Enfant CH.RAF... né au terme d'une grossesse normale. Deux autres enfants de la famille sont décédés de mucoviscidose (diagnostic clinique et anatomique).

Cet enfant nous est confié à l'âge de 12 jours en raison de légers troubles digestifs et d'une courbe de poids insuffisante. En raison des antécédents nous pratiquons deux tests à la sueur : le chlore est à 50 et 52 mEq/l. Très rapidement, les troubles digestifs s'atténuent et l'enfant prend du poids. Avertis par un cas analogue antérieur, nous n'osons pas rassurer totalement les parents et nous demandons de revoir l'enfant à l'âge de deux mois. A cette date, l'état est excellent mais on note déjà une petite toux sèche et des selles odorantes.

Le test de la sueur montre alors un chlore à 92 mEq/l et l'évolution devait confirmer qu'il s'agissait bien d'une mucoviscidose. Nous ne pouvons donner aucune explication de ce fait mais nous pensons que le test de la sueur, dans la période néo-natale, doit être interprété avec beaucoup de nuances".

C'est pour toutes ces raisons où le test à la sueur peut être "faux positif" ou "faux négatif" que d'autres méthodes de diagnostic ont été proposées.

- sensibilisation du test à la sueur par régime déchloruré, administration de Doca ou de 9 α fluorohydrocortisone. Chez un enfant normal, cette sensibilisation entraîne une diminution significative du taux de chlore et de sodium, ce qui n'est pas retrouvé chez l'enfant atteint de mucoviscidose mais certains auteurs dont GRANT et DI SANT'AGNESE mettent en doute la valeur de cette épreuve.

L'atteinte anatomique de la partie exocrine du pancréas est constante mais elle ne s'extériorise que dans 85 % des cas.

Des tests simples sont utilisés dans le dépistage de la mucoviscidose chez le nourrisson :

- examen microscopique des selles au rouge carmin mettant en évidence le degré et le caractère de la stéatorrhée.
- le test de SCHWACHMANN met en évidence le déficit trypsique, il ne peut être pratiqué que chez le nourrisson et l'enfant moins de 18 Mois car le transit est alors suffisamment rapide. Il utilise

une dilution aqueuse d'une selle 1/5, 1/10, 1/20, 1/40. Celle-ci est mise en contact d'un film de gélatine et à l'étuve à 37°. La lecture se fait au bout d'une heure. Mais l'affirmation d'un déficit en trypsine ne permet pas d'affirmer le diagnostic puisque d'autres anomalies pancréatiques peuvent également présenter un déficit en trypsine. D'autres méthodes indirectes existent pour affirmer ou infirmer une stéatorrhée :

- pesée des selles trois à cinq jours de suite. Un poids inférieur à 1 % du poids du corps peut être considéré comme normal. Un poids de selles supérieur à 2 % du poids du corps est toujours très pathologique.
- le test de MAC INTOSCH met en évidence dans une selle fraîchement émise la présence de graisses neutres ou d'acide gras par la coloration au Soudan avant et après chauffage, ce test n'est qu'un examen de dépistage.

Enfin, l'exploration directe par tubage duodénal lorsqu'elle est possible, donne des résultats valables. Le tubage duodénal permet de recueillir le suc pancréatique et de mettre en évidence un déficit enzymatique : lipasique ou trypsinique ou les deux.

Mais l'exploration directe est difficile chez l'enfant en raison de l'intensité du réflexe nauséux et de la coexistence fréquente des troubles respiratoires. De plus, l'état général de l'enfant la rend souvent impossible et elle nécessite une grande habitude de la technique de la part de l'opérateur.

L'ETUDE GENETIQUE

La mucoviscidose est une maladie héréditaire se transmettant selon le mode autosomique récessif.

Les malades sont homozygotes. Ils ont reçu de leur père et de leur mère un chromosome porteur du même gène défavorable.

Les géniteurs, indemnes de la maladie sont hétérozygotes, porteurs du gène anormal sur un chromosome l'allèle normal étant situé sur le chromosome homologue.

Le carotype des malades ainsi que celui des parents est normal.

Les caractères généraux de l'hérédité récessive sont retrouvés :

- les parents sont indemnes de la maladie.

Les deux sexes sont également atteints. Certains auteurs signalent cependant un excès de garçons atteints.

La proportion des sujets atteints dans la fratrie est conformément à la loi de la récessivité de 25 %.

- Enfin, il n'existe aucune incidence de l'âge des progéniteurs sur l'apparition de la tare qui aurait pu être favorisée par le vieillissement des gamètes, comme cela a été constaté pour d'autres affections génétiques.

- Il n'existe aucune incidence du rang de naissance.

- Le taux de consanguinité n'est pas élevé.

- La constitution de la maladie semble peu influencée par les circonstances de la grossesse.

- La fréquence élevée de la maladie puisque le taux de mortalité est particulièrement important peut être expliquée par deux hypothèses :

- * l'existence d'un taux de mutation très élevée

- * ou un avantage particulier dont bénéficierait les sujets hétérozygotes sains.

A l'heure actuelle, il est impossible de donner une explication satisfaisante concernant le taux élevé de la maladie.

Par ailleurs, le taux des malformations n'est pas particulièrement important "les malformations surviennent avec une incidence attribuée au hasard" (D.H. ANDERSEN). Les malformations du système nerveux et des organes dérivés du mésoderme manquent presque entièrement.

La prématurité survient avec une fréquence normale, attribuée au hasard à l'exception peut-être de quelques enfants nés avec un iléus méconial.

Pour détecter les hétérozygotes sains notamment les parents des enfants atteints de mucoviscidose porteurs du gène anormal sur un chromosome, on a proposé la recherche de l'élévation du taux de concentration sudorale en NaCl de ces sujets. Les résultats d'une telle enquête semblent contradictoires.

- pour les uns, les chiffres de concentration sudorale en NaCl des hétérozygotes sains seraient intermédiaires entre les chiffres des malades et ceux des témoins.
- pour les autres, la différence des chiffres entre les deux groupes ne serait pas significative.

La mucoviscidose étant une maladie héréditaire, la recherche d'antécédents familiaux apparaît comme fondamental pour le diagnostic de la maladie : recherche d'enfants morts en bas âge d'occlusion intestinale, d'une affection pulmonaire.

L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les altérations anatomiques de la partie exocrine du pancréas sont nécessaires pour le diagnostic post mortem. Les modifications pancréatiques sont pathognomoniques de la maladie seulement chez l'enfant et chez le nourrisson. Elles sont constantes. L'exemple le plus précoce rapporté par D.H. ANDERSEN concerne un enfant avec un iléus méconial qui était né au 8ème mois du terme, des petits grains éosinophiles se trouvaient dans les acinis et dans quelques canaux pancréatiques ; l'épithélium des acinis et des canaux pancréatiques paraissait normal.

Les poumons apparaissent normaux à la naissance chez la plupart des enfants morts d'occlusion intestinale dans les premières semaines de la vie, ce qui prouve que les "lésions broncho-pulmonaires ne sont pas congénitales" (NEZELOF).

Les lésions pulmonaires existent constamment en cas de formes pulmonaires d'apparition précoce mais il n'existe aucun élément histologique caractéristique ou spécifique de la maladie au niveau du poumon.

Les lésions du pancréas

- Macroscopie

Les modifications macroscopiques sont inconstantes ou discrètes. Dans 2/3 des cas, on peut noter des modifications de l'aspect et de la consistance du pancréas. Le pancréas est grenu, granuleux. Sa lobulation est exagérée. Sa consistance est généralement plus ferme.

- Microscopie

Les lésions histologiques sont les plus constantes.

Elles associent trois ordres de fait :

- la muqueuse,
- la dilatation et l'atrophie des acinis et la distension des canaux excréteurs,
- la fibrose.

La muqueuse est l'élément fondamental, la kystisation et la fibrose étant des lésions secondaires.

Précocément, les acinis et les canaux sont bien formés et bien dessinés mais au sein de chaque acinis se trouve un petit moule de matériel anhiste, éosinophile, d'aspect mucoïde colorable par le PAS, le bleu alcian, le bleu de toluidine. Des lésions apparaissent bientôt dans les acinis dont les cellules présentent quelques irrégularités ou prolifèrent. Les moules intra-acineux sont rejetés dans les canaux excréteurs atteignant progressivement les canaux intra et interlobulaires. Ils précipitent sous forme de petites concrétions concentriques, arrondies ou ovalaires ou plus rarement sous forme de cristaux radiés.

La dilatation kystique atteint les acinis et les canaux excréteurs. L'épithélium des acinis s'aplatit, la distension touche les conduits excréteurs de toutes dimensions, certains acinis diminuent de volume se réduisant à une couronne cellulaire entourant des kystes ou des concrétions. Il est bientôt difficile de distinguer les acinis des canaux excréteurs intra-lobulaires. Progressivement, le nombre des acinis normaux se raréfie.

La fibrose est caractérisée par une augmentation de la densité du tissu conjonctif interstitiel inter et intra-lobulaire. Cette fibrose est précoce, elle s'étend progressivement, lobulant le parenchyme, pénétrant les lobules, étouffant puis remplaçant les acinis. On peut y retrouver une infiltration inflammatoire lympho-plasmocytaire, on peut y voir apparaître des flots de tissu adipeux. A un stade plus avancé, le pancréas est formé par des aires de tissu fibreux contenant quelques îlots d'acinis et quelques kystes. Ces aires fibreuses sont disséminées dans un tissu adipeux qui remplace le pancréas.

Le pancréas endocrine ne participe pas à l'atteinte viscérale. Les îlots de LANGERHANS restent intacts. Ils peuvent cependant être le siège d'une hyperplasie.

Les lésions de l'appareil respiratoire

Elles sont les plus fréquentes après celles du pancréas.

- Macroscopie

Le larynx, l'arbre trachéo-bronchique sont généralement encombrés de sécrétions visqueuses muco-purulentes, on peut y voir des ulcérations. Les poumons sont le siège de remaniements complexes où s'intriquent des lésions parenchymateuses inflammatoires (congestion, suppuration, abcédation), des troubles de la ventilation (atelectasie, emphysème),

des remaniements bronchiques (distension, dilatation). Une participation pleurale n'est pas rare qu'il s'agisse d'un épanchement séreux ou purulent.

- Microscopie
=====

Au niveau du larynx, on peut noter des lésions de muqueuse avec une dilatation des glandes muqueuses et accumulation de mucus dans les orifices excréteurs.

Au niveau de la trachée, les lésions sont variables. On ne note parfois qu'une hyperplasie des glandes muqueuses dont la sécrétion est abondante mais ces lésions ne suffisent pas pour évoquer le diagnostic de maladie fibro-kystique du pancréas. Dans d'autres cas, les lésions de muqueuse sont typiques, les glandes muqueuses de part et d'autre du cartilage sont distendues et encombrées par une sécrétion muqueuse importante et visqueuse. A ces lésions s'ajoutent de façon variable des lésions inflammatoires : ulcération épithéliale, métaplasie malpighienne, infiltration inflammatoire de la muqueuse et de la sous-muqueuse. Signalons que dans certains cas la trachée est trouvée normale.

Au niveau des poumons, il convient de distinguer d'une part, les lésions bronchiques dont les caractères sont souvent évocateurs d'une fibrose kystique du pancréas et d'autre part les altérations parenchymateuses proprement dites qui sont la conséquence de la surinfection. Les bronches sont dans l'ensemble obstruées par un matériel muco-purulent. Leur paroi est altérée, on y voit parfois des lésions de muqueuse avec dilatation des glandes muqueuses, le plus souvent des lésions inflammatoires. On y retrouve des ulcérations, des plages de métaplasie, des nappes d'infiltrats inflammatoires, des foyers de suppuration. Chez le grand enfant, on note une dislocation de l'armature bronchique déterminant des bronchectasies typiques avec réduction du nombre des divisions bronchiques.

Les lésions parenchymateuses sont le plus souvent constituées de foyers broncho-pneumoniques centrés par une bronche pathologique. Il est de règle de trouver également des lésions d'alvéolite très polymorphe et surtout des troubles de la ventilation qu'il s'agisse d'emphysème ou d'atelectasie et des abcédations multiples et étendues.

Les lésions du tube digestif

- Macroscopie

Les lésions macroscopiques se résument à celles de l'iléus méconial.

- Microscopie

Les lésions histologiques du tube digestif ne sont pas l'apanage de l'iléus méconial mais peuvent se rencontrer dans toutes les formes de fibrose kystique du pancréas.

Les glandes salivaires sont le siège d'une muqueuse avec dilatation des acinis et des canaux excréteurs. Ces lésions sont plus intenses au niveau des glandes sublinguales et des glandes salivaires accessoires. Sur l'oesophage les lésions sont rares mais on peut observer des dilatations et des kystisations des glandes de la sous-muqueuse.

L'estomac ne comporte pas de lésions caractéristiques.

Sur le grêle des lésions de muqueuse sont retrouvées essentiellement sur le duodénum et dans le territoire des glandes de Brunner.

Sur le jejunum-iléon les lésions sont d'interprétation délicate.

Le colon est habituellement intact.

Les lésions du foie et des voies biliaires

Les lésions hépatiques sont variables. La cirrhose en est l'expression la plus représentative. Elle peut se voir chez le tout jeune nourrisson. La cirrhose biliaire focale est considérée comme particulière à la fibrose kystique du pancréas.

Quelques cas de cirrhose avec hypertension portale ont été décrits.

Parmi les autres lésions hépatiques qui peuvent être observées au cours de la fibrose kystique du pancréas, il faut signaler essentiellement la stéatose.

Les voies biliaires peuvent être le siège de muqueuse formant des concrétions plus ou moins solidifiées que l'on retrouve dans la lumière des voies biliaires, on peut les retrouver également au niveau de la vésicule.

Les lésions des autres organes

Les lésions que l'on peut observer dans les autres organes n'ont guère de spécificité :

- nécrose myocardique 10 % des cas que l'on a décrit précédemment,
- altérations rénales à type de néphrocalcinose
- des calcifications peut-être retrouvées dans le thymus
- il n'y a pas d'altérations spécifiques du système nerveux
- il n'y a pas de lésions retrouvées au niveau de la peau malgré le trouble fonctionnel évident (l'hyperconcentration de la sueur). Il y a une absence d'altération des glandes sudoripares.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Dans les formes néo-natales d'expression pulmonaire de la maladie, le diagnostic se pose avec toutes les autres causes de détresse respiratoire aiguë.

Certaines étiologies de détresse respiratoire néo-natale sont facilement éliminées :

Une cause mécanique extra-pulmonaire ou pulmonaire

- imperforation choanale bilatérale, atrésie de l'oesophage, glossoptose d'un syndrome de Pierre ROBIN, un goitre en situation normale ou ectopique, tumeur bucco-pharyngo-laryngée, hernie diaphragmatique, arc vasculaire aortique anormal, malformation bronchopulmonaire, fausse route ou un syndrome d'épanchement gazeux intra-thoracique, pneumothorax ou emphysème médiastinal souvent secondaire à une réanimation énergique, une inhalation amniotique d'installation insidieuse et de révélation brutale.

Une cause cardiaque

- cardiopathie congénitale à début néo-natal
- canal artériel malin néo-natal
- transposition des gros vaisseaux de la base

Il est, par contre, plus difficile d'éliminer une cause centrale. Dans certains cas, on peut discuter l'origine centrale de troubles respiratoires devant la notion d'une souffrance foetale certaine pendant le travail et l'expulsion, le début précoc, la dominante neurologique apparente des troubles, l'hypotonie ou l'hypertonie, les convulsions, les troubles du rythme respiratoire avec pauses et apnées, mais aucun argument n'est formel pour rapporter une détresse respiratoire à une hémorragie méningée ; il est difficile de trancher et d'affirmer le caractère primitif ou secondaire des troubles respiratoires. Il faut rechercher systématiquement une autre étiologie. Dans l'observation n° 2 devant les troubles respiratoires d'apparition précoc chez un prématuré, la note neurologique et la notion d'une souffrance foetale (liquide amniotique teinté), le premier diagnostic envisagé fut celui d'une souffrance cérébrale avec hémorragie méningée.

Il faut éliminer aussi :

- un syndrome d'inhalation broncho-alvéolaire de liquide

amniotique ou méconial évoqué devant une souffrance anténatale, des difficultés respiratoires néo-natales, l'examen révèle un encombrement pas toujours limité du poumon droit mais qui peut être absent. Le cliché thoracique montre des opacités nodulaires caractéristiques mais inconstantes ou remplacées par un aspect moins typique.

- l'infection respiratoire néo-natale qui peut se révéler par un syndrome de détresse respiratoire avec une participation "neurologique" importante, l'auscultation fait entendre des râles plus ou moins diffus d'encombrement ou d'alvéolite, images pulmonaires variables à la radio. Les germes en cause ne sont pas toujours connus (cocci gram + cocci gram - peuvent être isolés) mais la notion d'une rupture prématurée des membranes, d'une infection maternelle connue, de signes bactériologiques biologiques d'infection apportent une forte suspicion d'infection pulmonaire néo-natale, la ponction lombaire, la culture du méconium et tous autres prélèvements pourront éventuellement la confirmer.

On peut discuter aussi la pneumonie de la maladie des inclusions cytomégaliennes qui est une pneumonie d'accompagnement dont les symptômes sont noyés dans le tableau de la maladie généralisée du nouveau-né avec hépatosplénomégalie, ictère et syndrome hémorragique, parfois cependant chez le nourrisson on voit une forme pulmonaire prédominante dont l'aspect clinique est plus ou moins banal. La recherche de cellules pathologiques dans l'urine, la salive et du virus par la culture sur fibroblastes humains permet le diagnostic.

A partir du 10ème jour de la vie, on peut discuter devant des troubles respiratoires, les infections bactériennes ou virales qui s'expriment d'ailleurs bien souvent par une sémiologie d'emprunt (troubles digestifs, chute de poids) et se passent souvent de fièvre. L'examen clinique pourra découvrir une matité, une zone de silence, des râles en foyer ou disséminés mais c'est surtout l'examen radiologique qui en permettra le diagnostic.

On pourra discuter surtout une pneumonie à *pneumocystis carinii*, ce diagnostic fut évoqué dans l'observation n° 2, devant la persistance de cette pneumopathie survenue chez un prématuré et amena la découverte fortuite de cellules à inclusions cytomégaliqes. Cette maladie touche électivement les prématurés, elle survient vers le 2ème, 3ème, 4ème mois de la vie et se présente parfois sous forme de petites épidémies ou par cas sporadiques. Le début est latent ou parfois marqué par une accélération du rythme respiratoire, puis les symptômes de la maladie s'installent brusquement avec toux, cyanose, polypnée avec mousse aux lèvres. Il n'y a pas d'élévation thermique, pas de chute pondérale, pas de troubles digestifs majeurs. L'examen montre peu de signes physiques. L'examen radiologique révèle une diminution globale de transparence du parenchyme pulmonaire avec des opacités entraînées diffusant à partir des hiles, en ailes de papillon ou des opacités nodulaires caractéristiques. L'évolution est variable, le plus souvent l'aggravation est progressive et la mort survient dans un tableau de grande défaillance cardio-respiratoire. On peut caractériser le *pneumocystis carinii* in vivo dans le mucus laryngotrachéal prélevé par aspiration.

Chez le nourrisson dans les trois premiers mois de la vie, un certain nombre d'affections peuvent prêter à discussion avec la mucoviscidose et notamment la coqueluche, les bronchites asthmatiformes, la tuberculose pulmonaire, la dysautonomie, les carences immunitaires.

Nous avons déjà discuté les éléments du diagnostic différentiel avec la coqueluche, nous n'y reviendrons pas.

Les diagnostics de tuberculose pulmonaire, de dysautonomie, de carences immunitaires sont facilement écartés.

Dans la tuberculose pulmonaire du jeune nourrisson l'adénopathie trachéo-bronchique souvent volumineuse entraîne un cornage, une toux coqueluchoïde ou même un asthme avec son "wheezing" ou mieux son cornage particulier et même ses crises aiguës de dyspnée ; la compression bronchique extrinsèque par l'adénopathie entraîne des complications mécaniques : atelectasie, emphysème ; la notion d'un contact tuberculeux, la positivité des réactions tuberculiniques permettant le diagnostic de tuberculose pulmonaire.

Dans la dysautonomie ou syndrome de RILEY DAY le diagnostic est posé sur deux éléments :

- défaut de lacrymation, trouble pratiquement pathognomonique et permanent sous l'influence des stimuli qui la provoquent ordinairement,
- l'incidence familiale (maladie héréditaire à transmission autosomique récessive) et souvent raciale (familles d'ascendance israélite) retrouvée dans presque tous les cas.

On peut distinguer aussi les carences immunitaires (agamma globulinémie ou hypogammaglobulinémie).

Le diagnostic se pose surtout avec la bronchite asthmatiforme ou d'une façon plus générale avec toutes les bronchopneumopathies aiguës dyspnéisantes qu'il faut distinguer de l'asthme, maladie allergique et qui est rare au cours de la première année de la vie. Par contre, un tableau clinique d'asthme est souvent rencontré dans le premier âge, comme réponse respiratoire en présence d'aggressions diverses.

Les principales causes des bronchopneumopathies aiguës dyspnéisantes chez le tout petit nourrisson sont les broncho-alvéolites, les coqueluches, les staphylococcies pleuro-pulmonaires et surtout les broncho-pneumopathies virales mais il faut aussi penser à la mucoviscidose toutes les fois qu'une broncho-pneumopathie dyspnéisante d'évolution traînante ne répond pas au traitement, une fois le diagnostic de mucoviscidose confirmé par les examens biologiques le pronostic est grave et souvent fatal.

Enfin, nous avons déjà vu qu'une staphylococcie pleuro-pulmonaire pouvait être la première manifestation clinique d'une mucoviscidose. Il convient de rappeler la nécessité d'un examen de la sueur en présence d'une staphylococcie pleuro-pulmonaire.

Dans tous les cas, qu'il s'agisse de manifestations pulmonaires néonatales ou d'apparition plus tardives de la maladie, la mucoviscidose est une affection qu'il faut savoir envisager systématiquement. Le diagnostic évoqué sera confirmé par un examen de laboratoire relativement simple à pratiquer.

Le diagnostic repose sur la constatation d'au moins deux des quatre symptômes suivants (DI SANT'AGNESE) :

- notion d'une tare familiale,
- constatation d'une atteinte pulmonaire subaiguë ou chronique récidivante,
- mise en évidence d'une insuffisance pancréatique qui peut être latente et doit être décelée par des examens de laboratoire,
- recherche de l'anomalie sudorale.

L'EVOLUTION ET LE PRONOSTIC

L'évolution générale des manifestations respiratoires échappe à toute description. Il semble qu'il existe cependant deux grands processus évolutifs :

- 1°) - Un processus d'obstruction directement lié à la viscosité du mucus et compliqué d'infection, générateur d'emphysème, d'atelectasies. La progression de l'emphysème est variable, les effets du traitement sont difficiles à apprécier. Le risque d'obstruction entraînant des atelectasies s'atténue avec l'âge. Le traitement actuel même administré très tôt et parfois préventivement ne met pas le tout jeune nourrisson à l'abri à coup sur de tels accidents obstructifs mais il paraît cependant capable d'éviter chez les enfants qui survivent au delà de l'âge de un ou deux ans l'apparition de troubles de ventilation dans les zones demeurées jusque là respectées.
- 2°) - L'évolution propre des lésions anatomiques irréversibles avec broncheectasies, conséquence de l'infection et de l'obstruction très vite irréversibles en l'absence d'un traitement énergique, très tôt institué;

C'est pourquoi GILLY et Collaborateurs proposent de distinguer en deux groupes distincts les manifestations respiratoires du très jeune nourrisson et celles du nourrisson ou de l'enfant à manifestations respiratoires déjà anciennes.

Le très jeune nourrisson est exposé aux accidents pulmonaires les plus brutaux (obstruction d'un gros tronc bronchique, emphysème rapidement évolutif, staphylococcie pleuro-pulmonaire), et c'est à cet âge que survient encore la majorité des décès. Cependant, les chances sont encore élevées de préserver les poumons de lésions définitives et c'est dans cette catégorie d'âge où la mortalité immédiate et à court terme est la plus élevée que se recrutent des enfants qui auront une radiographie pulmonaire normale ou subnormale (accentuation discrète de la trame broncho-vasculaire) et, ultérieurement un bon avenir lorsque le traitement a été institué de façon extrêmement précoce.

Par contre, le nourrisson ou l'enfant à manifestations respiratoires déjà anciennes lorsque le traitement est mis en oeuvre se présente tout différemment. Le pronostic immédiat est meilleur mais les lésions constituées sont tou-

jours définitives. Les nettoyages radiologiques sont spectaculaires sous l'influence du traitement mais les tomographies et les bronchographies lipiodolées montrent l'existence d'images graves résiduelles sous jacentes. Au premier épisode infectieux, les manifestations initiales réapparaîtront pratiquement toujours dans les territoires antérieurement atteints. Chez de tels malades, le pronostic à long terme est très compromis, les stabilisations obtenues sont précaires et même en dehors des poussées infectieuses fréquentes de la maladie, l'insuffisance respiratoire s'aggravera avec constitution d'un coeur pulmonaire chronique.

En matière de pronostic, il faut rappeler :

- 1°) - la primauté des manifestations pulmonaires pour le pronostic, nous l'avons déjà vu,
- 2°) - l'âge de survenue des premières manifestations pulmonaires : les formes les plus graves et souvent léthales se rencontrent dans les trois premiers mois de la vie surtout si les manifestations pulmonaires sont intenses à type de détresse respiratoire. Nous avons cité au début de ce travail quelques chiffres qui démontrent la véracité de cette assertion mais là encore le génie évolutif de la maladie est très variable : "le pronostic des cas individuels est difficile à porter car à traitement égal, on constate des évolutions différentes et peu de critères permettent de les prévoir au départ. La date d'apparition des premiers signes digestifs (iléus méconial) ou respiratoire sont loin d'être sans appel, certaines images radiologiques très impressionnantes, des situations de détresse respiratoire gravissimes sont parfois totalement réversibles ; inversement l'absence de signes pancréatiques n'implique pas une évolution respiratoire favorable et les formes respiratoires à révélation tardive peuvent évoluer vers une déchéance rapide" (HENNEQUET).

On estime à l'heure actuelle malgré la thérapeutique moderne que 70 à 75 % des nourrissons atteints de mucoviscidose meurent avant l'âge de un ou deux ans et les survies au delà de dix ans restent exceptionnelles, spécialement pour les formes à révélation précoce.

3°) - La précocité du diagnostic et du traitement :

Classiquement la maladie fibro-kystique du pancréas était considérée comme une maladie rare et à peu près régulièrement fatale avant deux ans. Sous l'influence des auteurs anglo-saxons, l'accord s'est fait pour admettre qu'il s'agit d'une affection relativement fréquente. La généralisation du test à la sueur, examen biologique relativement simple, semble pouvoir expliquer l'augmentation apparente de la fréquence de la maladie et permet de poser le diagnostic du vivant du malade. Le test à la sueur permet ainsi de reconnaître un plus grand nombre de cas de formes atténuées de la maladie et d'instituer un traitement précoce. C'est ainsi que la durée moyenne de survie aux U.S.A. est passée en 20 ans de 2 à plus de 6 ans. En France, et dans les pays européens, on retrouve à peu près les mêmes chiffres mais il est difficile d'admettre que c'est la seule thérapeutique moderne considérée depuis une dizaine d'années comme efficace et comprenant une opothérapie pancréatique, un régime alimentaire, l'antibiothérapie, la "toilette bronchique" semi-permanente (aérosols, subcontinus et kinésithérapie de drainage) avec adjonction éventuelle d'une corticothérapie et de broncho-aspirations qui a amélioré le pronostic de cette affection, il faut tenir compte aussi des modalités de dépistage de l'affection, des conditions générales de la morbidité et de la mortalité infantile et des limites nosologiques de l'affection.

Il faut, de plus remarquer que la plupart des statistiques actuelles fournies par les centres de diagnostic et de traitement de la mucoviscidose tant à l'étranger qu'en France semblent considérer beaucoup plus les formes spontanément atténuées de la maladie ou les formes à révélation plus tardive que les formes pulmonaires précoces de la maladie dans les trois premiers mois de la vie.

Ainsi, une des statistiques américaines les plus importantes, celle de DOERSHUK qui mentionne un très faible pourcentage de décès (3 décès sur 96 malades) ne comporte dans son "échantillonnage" qu'un très faible pourcentage de nourrissons.

En ce qui concerne, les formes pulmonaires précoces, il est difficile d'estimer l'amélioration du pronostic sous l'action de la thérapeutique moderne symptomatique. Il semble que d'après les observations que nous avons relatées ces formes de la maladie à type de détresse respiratoire survenant dans les premières

semaines de la vie résistent à toute thérapeutique. L'expérience montre qu'il est très difficile de sauvegarder la vie de ces très jeunes nourrissons dans la mesure où nous ne disposons d'aucun moyen pour débarrasser la trachée et les bronches des sécrétions visqueuses qui les encombrent, les fluidifiants de l'expectoration, la broncho-aspiration, le drainage sont sans action, l'ACTH et la cortisone n'apportent guère d'amélioration : le triste sort des trois jeunes enfants de nos observations témoigne de l'inefficacité de toutes les thérapeutiques employées et de la sévérité du pronostic quand les manifestations respiratoires intenses de la maladie apparaissent durant les trois premiers mois de la vie.

CONCLUSIONS

---:---:---:---:---:---:---:---:---:---

En dehors de l'iléus méconial, la maladie fibro-kystique du pancréas peut se manifester dans la période néo-natale par un tableau de détresse respiratoire, manifestation clinique la plus précoce de la maladie.

Au cours des premières semaines de la vie, une détresse respiratoire précoce, au même titre qu'une occlusion intestinale néo-natale, qu'un ictère rétentionnel néo-natal, qu'une hypoprotéinémie avec oedèmes, qu'une difficulté et une prolongation de l'évacuation d'un méconium anormalement épais et grisâtre, qu'une insuffisance de prise de poids doit faire évoquer systématiquement la maladie qu'il convient de confirmer par un examen biologique ; le test sudoral.

Plus fréquemment, la détresse respiratoire apparaît secondairement succédant à une sémiologie respiratoire mineure (toux pseudo-coqueluchoïde, wheezing) qui peut s'aggraver brusquement et avoir la même gravité que les formes respiratoires néo-natales.

Le pronostic est dominé par la gravité des répercussions de l'obstruction bronchique d'autant plus alarmantes que le calibre des conduits aériens est plus étroit dans le tout jeune âge ; mais bien d'autres circonstances pathologiques peuvent venir accélérer le dénouement fatal : surinfection bronchique staphylococcique, accident cardiaque lié à un coeur pulmonaire aigu ou à une nécrose myocardique sans compter les causes de débilité habituelles du tout jeune âge.

La mucoviscidose du nouveau-né et du nourrisson doit être considérée comme une véritable urgence médicale afin de sauvegarder non seulement le pronostic vital immédiat mais aussi le pronostic vital à moyen et à long terme en empêchant la constitution de lésions anatomiques pulmonaires irréversibles.

En 1971, les formes pulmonaires précoces s'exprimant par un tableau de détresse respiratoire, de broncho-pneumopathie aiguë dyspnéisante... ont un pronostic particulièrement sombre, malgré les progrès réalisés dans la connaissance physio-pathologique de la maladie, la possibilité de diagnostiquer précocement la maladie par les examens biologiques et les descriptions de plus en plus nombreuses des "rescapés de l'atteinte mucoviscidosique de l'enfant atteignant l'âge adulte (H.BOUR).

Seule dans l'avenir la découverte d'une thérapeutique nouvelle, non plus uniquement symptomatique mais spécifique, agent mucolytique puissant exerçant préférentiellement ses effets sur le mucus anormal pourra modifier totalement le pronostic de ces formes les plus graves de la maladie, de la même manière que l'antibiothérapie, les tuberculostatiques, l'insuline ont transformé radicalement le pronostic des maladies infectieuses, de la tuberculose et du diabète.

VU LE PRESIDENT DE THESE

Jean BAUMANN

VU LE DOYEN

Jean BAUMANN

VU LE RECTEUR

M.MALLET

BIBLIOGRAPHIE

2000 2001 2002 2003 2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014 2015 2016 2017 2018 2019 2020 2021 2022 2023 2024 2025 2026 2027 2028 2029 2030 2031 2032 2033 2034 2035 2036 2037 2038 2039 2040 2041 2042 2043 2044 2045 2046 2047 2048 2049 2050 2051 2052 2053 2054 2055 2056 2057 2058 2059 2060 2061 2062 2063 2064 2065 2066 2067 2068 2069 2070 2071 2072 2073 2074 2075 2076 2077 2078 2079 2080 2081 2082 2083 2084 2085 2086 2087 2088 2089 2090 2091 2092 2093 2094 2095 2096 2097 2098 2099 2100 2101 2102 2103 2104 2105 2106 2107 2108 2109 2110 2111 2112 2113 2114 2115 2116 2117 2118 2119 2120 2121 2122 2123 2124 2125 2126 2127 2128 2129 2130 2131 2132 2133 2134 2135 2136 2137 2138 2139 2140 2141 2142 2143 2144 2145 2146 2147 2148 2149 2150 2151 2152 2153 2154 2155 2156 2157 2158 2159 2160 2161 2162 2163 2164 2165 2166 2167 2168 2169 2170 2171 2172 2173 2174 2175 2176 2177 2178 2179 2180 2181 2182 2183 2184 2185 2186 2187 2188 2189 2190 2191 2192 2193 2194 2195 2196 2197 2198 2199 2200 2201 2202 2203 2204 2205 2206 2207 2208 2209 2210 2211 2212 2213 2214 2215 2216 2217 2218 2219 2220 2221 2222 2223 2224 2225 2226 2227 2228 2229 2230 2231 2232 2233 2234 2235 2236 2237 2238 2239 2240 2241 2242 2243 2244 2245 2246 2247 2248 2249 2250 2251 2252 2253 2254 2255 2256 2257 2258 2259 2260 2261 2262 2263 2264 2265 2266 2267 2268 2269 2270 2271 2272 2273 2274 2275 2276 2277 2278 2279 2280 2281 2282 2283 2284 2285 2286 2287 2288 2289 2290 2291 2292 2293 2294 2295 2296 2297 2298 2299 2300 2301 2302 2303 2304 2305 2306 2307 2308 2309 2310 2311 2312 2313 2314 2315 2316 2317 2318 2319 2320 2321 2322 2323 2324 2325 2326 2327 2328 2329 2330 2331 2332 2333 2334 2335 2336 2337 2338 2339 2340 2341 2342 2343 2344 2345 2346 2347 2348 2349 2350 2351 2352 2353 2354 2355 2356 2357 2358 2359 2360 2361 2362 2363 2364 2365 2366 2367 2368 2369 2370 2371 2372 2373 2374 2375 2376 2377 2378 2379 2380 2381 2382 2383 2384 2385 2386 2387 2388 2389 2390 2391 2392 2393 2394 2395 2396 2397 2398 2399 2400 2401 2402 2403 2404 2405 2406 2407 2408 2409 2410 2411 2412 2413 2414 2415 2416 2417 2418 2419 2420 2421 2422 2423 2424 2425 2426 2427 2428 2429 2430 2431 2432 2433 2434 2435 2436 2437 2438 2439 2440 2441 2442 2443 2444 2445 2446 2447 2448 2449 2450 2451 2452 2453 2454 2455 2456 2457 2458 2459 2460 2461 2462 2463 2464 2465 2466 2467 2468 2469 2470 2471 2472 2473 2474 2475 2476 2477 2478 2479 2480 2481 2482 2483 2484 2485 2486 2487 2488 2489 2490 2491 2492 2493 2494 2495 2496 2497 2498 2499 2500 2501 2502 2503 2504 2505 2506 2507 2508 2509 2510 2511 2512 2513 2514 2515 2516 2517 2518 2519 2520 2521 2522 2523 2524 2525 2526 2527 2528 2529 2530 2531 2532 2533 2534 2535 2536 2537 2538 2539 2540 2541 2542 2543 2544 2545 2546 2547 2548 2549 2550 2551 2552 2553 2554 2555 2556 2557 2558 2559 2560 2561 2562 2563 2564 2565 2566 2567 2568 2569 2570 2571 2572 2573 2574 2575 2576 2577 2578 2579 2580 2581 2582 2583 2584 2585 2586 2587 2588 2589 2590 2591 2592 2593 2594 2595 2596 2597 2598 2599 2600 2601 2602 2603 2604 2605 2606 2607 2608 2609 2610 2611 2612 2613 2614 2615 2616 2617 2618 2619 2620 2621 2622 2623 2624 2625 2626 2627 2628 2629 2630 2631 2632 2633 2634 2635 2636 2637 2638 2639 2640 2641 2642 2643 2644 2645 2646 2647 2648 2649 2650 2651 2652 2653 2654 2655 2656 2657 2658 2659 2660 2661 2662 2663 2664 2665 2666 2667 2668 2669 2670 2671 2672 2673 2674 2675 2676 2677 2678 2679 2680 2681 2682 2683 2684 2685 2686 2687 2688 2689 2690 2691 2692 2693 2694 2695 2696 2697 2698 2699 2700 2701 2702 2703 2704 2705 2706 2707 2708 2709 2710 2711 2712 2713 2714 2715 2716 2717 2718 2719 2720 2721 2722 2723 2724 2725 2726 2727 2728 2729 2730 2731 2732 2733 2734 2735 2736 2737 2738 2739 2740 2741 2742 2743 2744 2745 2746 2747 2748 2749 2750 2751 2752 2753 2754 2755 2756 2757 2758 2759 2760 2761 2762 2763 2764 2765 2766 2767 2768 2769 2770 2771 2772 2773 2774 2775 2776 2777 2778 2779 2780 2781 2782 2783 2784 2785 2786 2787 2788 2789 2790 2791 2792 2793 2794 2795 2796 2797 2798 2799 2800 2801 2802 2803 2804 2805 2806 2807 2808 2809 2810 2811 2812 2813 2814 2815 2816 2817 2

- 1°) - ALLIBONE E.C.
Pulmonary manifestations of mucoviscidosis
Thorax 16,4 - 1961
- 2°) - ALTOZANO F.
Enfisema mediastinico en una nina con enfermedad fibroquistica del pancreás
Revista espanola de Pediatria 1963, 19, nº 110.
- 3°) - ANDERSEN D.H.
Cystic fibrosis and family stress
Children Washington 1960, 7, nº 1 p. 9-12
- 4°) - ANDERSEN D.H.
Pathology of cystic fibrosis
Annals of the NEW-YORK Academy of sciences, 1962-93, nº 12 p.500-517.
- 5°) - ANDERSEN D.H.
Cystic fibrosis of the pancreás
Journal of chronic diseases St Louis, 1958, 7, nº 1, p.58-90.
- 6°) - BAGOLINI et CORI IOLI B.
Considerazioni su di un caso di mucoviscidosi in forma polmonare in
probabile vie di evoluzione - Francastoro verona 1964, 57, nº 4, p.231-242.
- 7°) - BENEVOLO A. et VARVIERI A.
Considerazioni su di un probabile caso du mucoviscidosi varieta broncho-
polmonare pura a decorso atipico.
Minerva Pediatrica, 1962, 14 nº 47 p. 1319-1324.
- 8°) - BERNARD R.
Les formes à prédominance respiratoire de la mucoviscidose
Archives françaises de Pédiatrie Paris, 1965, 22, nº 4, p.501-509.
- 9°) - BERNHEIM M.
La forme athrepsique pure de la fibrose kystique du pancreás.
La semaine des Hôpitaux - Annales de Pédiatrie, 1958, 34, Nº 14/3, p.864/
p.144 - p.868/p.148.

- 10°) - BERTRAND J.
Formes respiratoires pures de mucoviscidose - La Presse Médicale 1956, N°58.
- 11°) - BOCQUET L. et NEZELOF C.
La fibrose kystique du pancréas - Etude anatomique - Revue de Pédiatrie, I,
Août-Septembre - Octobre p.151-161
- 12°) - BOLLETI M. et BERTAGGIA A.
Su cinque casi di forma respiratoria pura delle mucoviscidosi
Pediatria, Napoli, 1964, 72, N°3, P.599-605.
- 13°) - BOUCHARD R.
Mucoviscidose à forme pulmonaire pure
Journées pédiatriques 1959, p.21-28.
- 14°) - BOUCHARD R.
Fibrose kystique du pancréas à forme myocardique
Journées pédiatriques Paris 1960, p.293-300.
- 15°) - BRET A. J. et COUPE C.
Quatre cas de forme respiratoire pure de maladie fibrokystique du pancréas
dans une fratrie.
Archives françaises de Pédiatrie 1956, 13, n° 10, P.1105.III.
- 16°) - BRETON A.
Les formes respiratoires de la mucoviscidose - Etude critique du test
de la sueur - Pédiatrie LYON, 1961, 16, n° 8 p.777-794.
- 17°) - CAUSSADE L.
Sur deux variétés de fibrose pancréatique : forme pulmonaire et forme
occlusive.
Archives françaises de Pédiatrie, 1948, 5 n° 6, 658-661.
- 18°) - CAVALIERI S. et MASTELLA G.
Un caso di mucoviscidosi bronchopolmonare pura in un ragazzo undicenne.
Minerva pediatrica, 1963, 15 n° 40, p.1036-1043.
- 19°) - CONSTANTINESCO C.
La mucoviscidose forme respiratoire
Information médicale Roumaine, BUCAREST, 1965, 9, n° 4, p.38-43.

20°) - DAN V.

Contribution à l'étude anatomo-clinique de la maladie fibro-kystique du pancréas - Thèse PARIS 1959 n° 314.

21°) - DECOOL

Les conditions de survie au premier âge
Thèse PARIS 1966 n° 789

22°) - DELAROCHE Y.

Manifestations pulmonaires de la mucoviscidose du nourrisson.
Médecine Infantile 1960, 67, n° 4, Avril.

23°) - DESBUQUOIS G. - BOULARD P. et GRENIER B.

Observations cliniques et constatations anatomiques de 16 fibroses kystiques du pancréas. Semaine des Hôpitaux - PARIS, Annales de Pédiatrie 1960 - 16, 14/3, p.910/178, p.914/182.

24°) - DESBUQUOIS G. et MICHEL

A propos de la mucoviscidose fibro-kystique du pancréas
Journal de radiologie, d'électrologie et de Médecine nucléaire, 1959, 40, n° 1-2, p.41-43.

25°) - DI SANT'AGNESE P.A.

Manifestations pulmonaires de la fibrose kystique du pancréas
Disease Chest (CHICAGO) 1955, 27, n° 6, p.654-667

26°) - DI SANT'AGNESE P.A.

Bronchial obstruction with lobar atelectasis and emphysema in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics, 1953, volume 12-2, p.178-190.

27°) - ESTERLY J.R. et OPPENHEIM ER E.H.

Observations in cystic fibrosis of the pancreas-Pulmonary lésions.
Johns Hopkins medical journal, BALTIMORE, 1968, 122, n°2 p.94-101.

28°) - FANCONI G., METAVAS et BUHLER

Spontan pneumothorax bei pankreas fibrose mit bronchiektasie
Helvetia Pediatra acta 1947.

29°) - FEIGELSON J. et PECAUY

Surveillance bactériologique de l'expectoration de 22 malades atteints de mucoviscidose.
Archives françaises de Pédiatrie, 1967, 24, n° 10, p.1135, 1147.

30°) - FONTAN A.

Deux observations inhabituelles de mucoviscidose : détresse respiratoire néo-natale et forme hépatique précoce.

Semaine des hôpitaux

Annales de pédiatrie 1964, 40, n° 37-38 p.1588/340, p.1595/347.

31°) - GILLY R. - HERMIER M. et RAVEAU J.

Etude clinique de la mucoviscidose de l'enfant. Revue du Praticien
Octobre 1967 - p.3501 - 3518.

32°) - GILLY R. - HERMIER M. et RAVEAU J.

Le diagnostic de la mucoviscidose de l'enfant. Revue du Praticien.
Octobre 1967 - p. 3519 - 3526.

33°) - GILLY R. HERMIER M. - et CHEVALLIER G.

Traitement de la mucoviscidose du nourrisson et du jeune enfant.
Revue du Praticien - Octobre 1967 - p.3527-3556.

34°) - GILLY R. - HERMIER M. et CHEVALLIER G.

Pronostic et perspectives d'avenir de la mucoviscidose du nourrisson et
de l'enfant. - Revue du Praticien -
Octobre 1967 - p.3537 - 3547 -

35°) - GILLY R. - HERMIER M. et CHEVALLIER G.

L'évolution de la mucoviscidose - expérience du Centre de GIENS.

Semaine des hôpitaux - Annales de Pédiatrie - 1969, 45, n° 21/5 p.1492
p.368 - p. 1503/p. 379.

36°) - GOLDRING R.M.

Pulmonary hypertension and cor pulmonare in cystic fibrosis of the
pancréas.

Journal of Pediatrics, ST LOUIS, 1964, 65, n° 4,
October p.501-524.

37°) - GRANGE

La mucoviscidose chez le nouveau-né

Thèse BORDEAUX, 1965; n° 44.

38°) - GRENIER A. - VILLANUEVA J. et CHICHE J.

Pneumothorax spontané du nourrisson et mucoviscidose : à propos d'un cas
observé dans une famille dont les 3 enfants sont morts de mucoviscidose.
Archives françaises de Pédiatrie, 1961; 18, 9, 1223.

39°) - GUILLIEN

Diagnostic de la mucoviscidose dans les sept premiers mois de la vie.
Thèse BORDEAUX 1965, n° 188.

40°) - HENNEQUET A.

Infection et antibiothérapie dans les manifestations respiratoires de la mucoviscidose -

Semaine des hôpitaux - PARIS - Annales de Pédiatrie - 1968, 44 n° II/3,
p. 743/p. 223 p.750/p. 230.

41°) - HENNEQUET A.

Aspects actuels de la maladie fibro-kystique du pancréas. Journées
médicales de Beaujon-Clichy 1962, p.143-149.

42°) - HENNEQUET A.

Observations tirées d'un centre de diagnostic et de traitement de la mucoviscidose -

Semaine des hôpitaux PARIS - Annales de Pédiatrie 1969, 45, n° 21/5 -
p. 1483/p.354 - p. 1491/p.367.

43°) - HERMIDA RUBIRA

La mucoviscidosis en el periodo neonatal - a proposito de una forma de
comienzo pulmonar

Revista Espanola de Pediatria, ZARAGOZA, 1965, 21 n° 125, p.619-632.

44°) - KEATS T.

Generalized pulmonary emphysema as an isolated manifestation of early
cystic fibrosis of the pancreas. Radiology NEW YORK 1955, 65, n°2,p.223-226.

45°) - LAFOURCADE J.

Etude génétique de la mucoviscidose

Revue du Praticien - Octobre 1967 - p. 3479 - 3484 -

46°) - LAMY- JAMMET - AUSSANAIRE M. et NEZELOF C.

Forme pulmonaire de la maladie fibro-kystique du pancréas.

Archives françaises de Pédiatrie 1948,5, p. 365-369.

47°) - LAWAND

Fibrose du pancréas à manifestations pulmonaires -

Thèse PARIS 1956 - n°387.

48°) - LEE

Formes respiratoires chez l'enfant de 0 à 2 ans

Thèse PARIS, 1964, n° 843

49°) - LE GENISSEL M. et GILLY R.

Sémiologie radiologique des manifestations pulmonaires de la mucoviscidose chez l'enfant - Journal de radiologie, d'électrologie et de médecine nucléaire 1966, 47, n° 8, 9, p. 403-419.

50°) - LESTRADE P.

La maladie fibro-kystique du pancréas du nourrisson (à propos d'une observation confirmée par un examen anatomopathologique).

Médecine tropicale, Juillet-Août 1950 - n° 4 -

51°) - LESTRADE M. - JACOB O. et MENIBUS C.L.

Le test de la sueur - nourrisson - prématuré.

Archives françaises de Pédiatrie, PARIS, 1959, 16, n° 4, p.475-483.

52°) - LEVESQUE J. - COFFIN R. - BENOIT P. - BRIZAUD - SEBOUK - GIRAUD et CRUVEILHIER

Fibrose du pancréas - formes aiguë et familiale pseudo-coquelucheuse.

Archives françaises de Pédiatrie, 1954, II, n° 6, p.636-639.

53°) - LIFSCHITZ M.I.

Pneumothorax as a complication of cystic fibrosis report of twenty cases

American Journal of diseases of children 1968, 116, n° 6, p.633-640.

54°) LUDIER F.

Valeur diagnostique du test de la sueur dans les formes incomplètes de la mucoviscidose. Presse médicale 1992, 66, 1958.

55°) - MAY J.R. et ROBERTS D.E.

Bronchial infection in cystic fibrosis

Lancet, LONDON, 1969, I , n° 7595, p.602-603.

56°) - MELLINS R.B.

Obstructive disease of the airways in cystic fibrosis

Pediatrics, SPRINGFIELD, 1968, 41, n° 3, P.560-573.

57°) - MELLINS R.B.

The site of airway obstruction in cystic fibrosis

Pediatrics, SPRINGFIELD, 1969, 44, n° 3, p.315-318.

58°) - MICHEL J.

Etude radiologique de la mucoviscidose du pancréas

Journal de radiologie, d'électrologie et de Médecine Nucléaire, 1961, 42
N° 3-4, p.114-121.

59°) - MOUSSALI F.

Forme oedémateuse avec hypoprotidémie chez le nourrisson compliquée de
pneumothorax.

Thèse PARIS, 1968, n° 482.

60°) - MOUY A. et TORDJMAN

Fibrose myocardique au cours de la mucoviscidose

Archives françaises de Pédiatrie, 1968, 25, n° 6, p.687-701.

61°) - NEZELOF CH.

Etude anatomique de lésions élémentaires et des maladies du pancréas
chez l'enfant

Thèse Paris, 1951.

62°) - OGER

Contribution à l'étude de quelques images pulmonaires anormales dans la
maladie fibro-kystique du pancréas.

Thèse Paris, 1952.

63°) - REPESSE G.

Maladie fibro-kystique du pancréas- Etude clinique biologique et génétique

Thèse Paris, 1958, n° 419.

64°) - ROMANO C.

La varieta bronchopolmonare pura della mucoviscidosi - Minerva pediatrica,
TORINO, 1960, 12, n° 16, p.477 - 484.

65°) - TISON CL.

La maladie fibro-kystique du pancréas

Nourrisson PARIS, 1960 - 48, n° 5 p.169, 186.

66°) - TUCKER, LE ROY, MATTHEWS et DOERSHUK

Roentgen diagnosis of complications of cystic fibrosis

American Journal Roentgen , 1963, 89, 5, p. 1048, 1059.

67°) - VELASO J.A.

Fibrosis quística del páncreas a propósito de 60 observaciones.
Revista española de Pediatría, 1959, 15, nº 89, p.635-646.

68°) - VILLANUEVA J.

Pneumothorax spontané du nourrisson et mucoviscidose
Thèse BORDEAUX - 1961 - nº 46.

69°) - WEILL G.

Les formes pulmonaires de la mucoviscidose
Journal français médico-chirurgical thoracique 1967, 21, 631-3.

70°) - WISSLER H. et ZOLLINGER H.U.

Familial congenital cystic fibrose of pancreas with bronchiectasies.
Helvet-Pediatrica acta (ZURICH), 1945, nº 3, p.88.

